

# التلوث البيئي والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز العصبي لهما



للدكتور عبد العزيز عفيفي



دار الفجر للنشر والتوزيع



# التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما

تأليف

أ.د فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

دار الفجر للنشر والتوزيع

رقم الإيداع  
99 /13544  
الترقيم الدولي I.S.B.N.  
977- 5499 - 55 - 0

حقوق النشر  
الطبعة الأولى 2000  
جميع الحقوق محفوظة للناشر

**مار الفجر للنشر والتوزيع**  
**4 شارع هاشم الأشقر - الزهة الجديدة - القاهرة**  
**تليفون : 2944119 ( 00202 )**  
**فاكس : 2944094 ( 00202 )**

لا يجوز نشر أي جزء من الكتاب أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع أو نقله علي أي نحو أو بأي طريقة سواء كانت إلكترونية أو ميكانيكية أو بخلاف ذلك إلا بموافقة الناشر علي هذا كتابة ومقدما .



## المحتويات

### مقدمة

٣

الباب الأول : المناطق التشريحية للجهاز العصبي و إستجابتها  
للمسموم والملوثات البيئية .

٥

الباب الثاني : إستجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للمسموم  
والمملوثات البيئية .

٣٧

الباب الثالث : الخلية العصبية و الإستجابة العامة للمسموم  
والمملوثات البيئية (السمية التركيبية).

٤٥

الباب الرابع : السموم المؤثرة على قنوات الأيونات .

٨١

الباب الخامس: السموم النازعة للميلين والسمية العصبية  
المتأخرة .

٩٣

الباب السادس : السموم والملوثات البيئية و النقل الشبكي .

١٠٩

الباب السابع : السموم والملوثات البيئية المسببة لإحتلال  
ذبول الخلايا العصبية .

١٢١

الباب الثامن : السموم المؤثرة على الوصلة العصبية  
العضلية للأعصاب الحركية .

١٢٧

الباب التاسع : إنتقال السيلال العصبي والسموم والملوثات  
البيئية المؤثرة عليه .

١٣٣

الباب العاشر : طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين وإستجابته

١٦٩	للسموم والملوثات البيئية.
١٨٣	الباب الحادي عشر: إنزيم الأسيتيل كولين إستيريز والسموم القوسفورية العضوية وآلية فعلها و إستجابة الجهاز العصبي لها .
٢٥٩	الباب الثاني عشر : مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية وحركية تثبيط الإنزيم .
٢٩٣	الباب الثالث عشر: التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات .
٣٠٣	الباب الرابع عشر: تمثيل السموم الفسفورية العضوية.
٣٢١	الباب الخامس عشر: السموم الكارباماتية العضوية وطريقة فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها .
٣٥٩	الباب السادس عشر: العوامل المؤثرة علي معدلات الكريمة.
٣٧٧	الباب السابع عشر : السموم والملوثات الهيدروكربونية العضوية الكلورونية وآلية فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها .
٤٤٧	الباب الثامن عشر : السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها.
٤٨٥	المصطلحات
٤٩٩	المراجع

## مقدمة

أغلب السموم و الملوثات البيئية و الأغرب أن مبيدات الآفات تقتل استنادا إلى تأثيراتها على الجهاز العصبي ويكمن السبب في الحساسية الخاصة بالجهاز العصبي كجزء من الجسم يظهر التقييم والتأثير الأكبر للتلوث الغير عكسي ( Irreversible damage ) كنتيجة منطقية لإعاقة الانتقال السوي ( Even transient block ) فهو المتحكم في سلوك الكائن الحي كما يرتبط بالأنشطة المختلفة لأعضاء الجسم ومواطن الإحساس المباشر ( اللمسي ) والغير مباشر ( سمعي و شمي ) بينما السموم الأخرى و التي لا يكون المخ أو الجهاز العصبي المركزي هو هدفها الأولى المستهدف فينتج تأثيرها الجوهري عليه مثل أول أكسيد الكربون و الذي يعترض و يعوق سعة الدم في حمل أكسجين ( Block the oxygen carrying capacity ) فيتلف المخ لحرمائه من احتياجاته للأكسجين .

والكثير من جزئيات السموم تعمل مباشرة على أجزاء متخصصة من الجهاز العصبي المركزي والسبب يكمن في حقيقة عدم قدرته على تحمل اضطراب سريع وجيز (Brief interruption) سواء أكان عليه مباشرة أو على أنسجة حساسة أخرى كالقلب والرئتين و التي لها دورها الحيوي في صيانة الوظيفة العصبية للجهاز العصبي .

وكما سيتضح بعد يتكون الجهاز العصبي من شبكة متصلة من الألياف ( Net fibers ) متداخلة مع بعضها وفي نفس الوقت متداخل مع خلايا أنسجة أعضاء أخرى كالعضلات والمستقبلات الحسية ( Sensory receptors ) فهو متداخل أو اتصال وليس تلامس فعلى حيث تعتمد به في مساحة ما أو فجوة بها حيث لا يوجد اتصال بينها وبين الأغشية أو الميتوبلازم بها حيث يكون هذا الاتصال كما سيتضح بعد نتيجة انتقال إشارات كهربية: سيال عصبي ( Neural impulses ) عبر طول الغشاء المغلف لليفة العصبية ( المحور العصبي ) عن طريق انتشاره من خلية لأخرى ( Propagation ) سواء أكان بين خليتين عصبيتين أو بين خلية عصبية وأخرى عضلية و ذلك خلال وسيط كيميائي

ناقل (Transmission chemical mediator) وهو مادة عضوية ترتبط بالمستقبل في الخلية المجاورة المستعدة لإستقبال الإستجابة فهي عملية نقل كيميائية و ليست سلبية (Not passive conduction) ولكنها تصاحبها زيادة في الحرارة و إستهلاك للأكسجين خاصة في فترة الراحة التي تعقب مرور الميال العصبي. وللجسم آليات قوية للدفاع عن الجهاز العصبي بصفة خاصة وعن الجسم بصفة عامة و التي تشمل الإنهيار التمثيلي : (Metabolic degradation) ووسائل الإخراج المختلفة : (Excretion pathways) و التي تجعل ظهور تأثيرها الوجيه السريع صعب . وقبل البدء في إيضاح تأثيره بالمسموم البيئية المختلفة ودرجة إستجابته لها يجب الإلمام بفكرة مبسطة وموجزة ومقارنة عن الجهاز العصبي في اللافقاريات والفقرات و التي تتعرض للمسموم و الملوثات البيئية عن طريق الخطأ الغير متعمد في حين أن المسموم المختلفة (كالمبيدات بجميع أنواعها) مخلقة من أجل مكافحة الكائنات المستهدفة ( كالأفات المختلفة : حشرية و حيوانية و فطرية و بكتيرية و فيروسية و حشائشية ) في نفس الوقت تلعب دورها في تلوث مكونات النظام البيئي (Environmental System Components) . ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد أن الاختلافات المتفاوتة بين سلوك الكائنات المختلفة تعزى أساسا إلى التركيب المعقد للجهاز العصبي المركزي وليس إلى تفاوت درجة وشدة وكيفية إستجابة الخلايا العصبية والمرتبطة بمدى ما تنتجه التوصيلات العصبية عند مناطق الشبك العصبية والشق التشابكي (Synapses and synaptic cleft).

و نظرا لما تعانيه المكتبة العربية من نقص واضح و ملموس في الكتب العلمية باللغة العربية و نقصا أكثر وضوحا في الكتب العلمية في هذا المجال فقد رأي أن يغطي هذا النقص وبشكل واف ليكون مرجعا لليوم و غدا . والله نسأل أن يكون جهدا و إضافة ينتفع بها في هذا المجال

و الله ولي التوفيق

المؤلف

## الباب الأول

المناطق التشريحية للجهاز العصبي  
وإستجابتها للسموم والملوثات البيئية



## المناطق التشريحية للجهاز العصبي

يتكون الجهاز العصبي من :

١- الجهاز العصبي المركزي (CNS : Central Nervous System) :

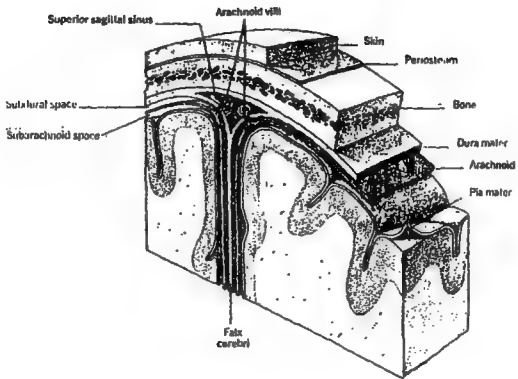
ويتكون من العديد من الخلايا العصبية تتصل ببعضها بالانقرعات الشجرية (الشبك العصبية) ويتضمن:

١-١- المخ (Brain) :

يتم حماية المخ من الإصابات الميكانيكية و غيرها بواسطة الجمجمة (skull : back bone) وبعض الأغشية كالحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) في الجهاز العصبي المركزي شكل رقم (١-١) وكذلك الحاجز الدموي العصبي (Blood Nervous Barrier : BNB) بالجهاز العصب الطرفي حيث تتقارب الخلايا بشدة من بعضها كذلك خلايا الإندوسليال ذات الأوعية الدقيقة (micro pinocytotic) فلا تنفذ الجزيئات الكبيرة ولطالما أن نفاذية الأغشية العصبية منخفضة للمواد القطبية والمواد ذات الوزن الجزيئي العالي فمن هنا تتمكن فقط المواد الكيميائية الليوفيلية أن تعبر الحاجز الدموي المخي وتنفذ لأنسجة المخ هذا بجانب خاصية النفاذية الإختيارية (Selective permeability) والتي تسمح للجلكوز وبعض المواد الغذائية الأساسية بأخذها وإخراج نواتج فضلاتها حيث الإمداد الدائم والمستمر للأكسجين والجلكوز عمليات أساسية للجهاز العصبي المركزي.

ويلاحظ أن الحاجز الدموي المخي غير واضح في كل المناطق حيث تتأثر بعض مناطق المخ والغير محمية بالحاجز كمنطقة تحت سرير المخ : تحت المهاد :الهيبوثالامس (Hypothalamus) بالجلوتامات وعدد من تركيبات المواد الغريبة (Xenobiotics) كالكيمائيات والمسموم والملوثات البيئية .

ومما سبق يتضح أن الجهاز العصبي المركزي أكثر حماية من الجهاز العصبي الطرفي وهنا تكون التأثيرات السامة العصبية (Neurotoxic effects) سريعة الظهور والتعبير عن نفسها بالجهاز العصبي الطرفي عن الجهاز العصبي المركزي كما في حالة مركب (Cytostatic adriamycin) .



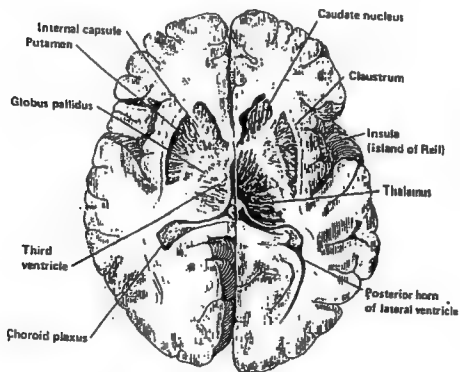
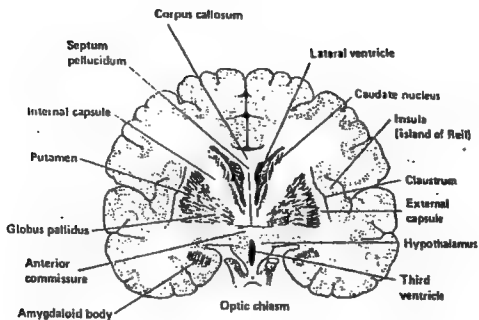
شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي يبين الأغشية المحيطة بالمدخ



ويوضح الرسم التخطيطي السابق المساحات التخطيطية لتركيب المخ ذات السمية الاختيارية حيث يمثل المخ الجزء الأكبر والأعظم من الجهاز العصبي .

وكما سبق يفترض أن المخ يحاط بعائق افتراضي وظيفي لحماية المخ من وصول جزيئات المواد الغريبة له حيث لوحظ أن جزيئات السموم عالية التأين (Highly ionized) والقطبية (Polar) لا تتمكن من التخلل والوصول إليه رغم وصول مثل هذه الجزيئات للعديد من أنسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكبد والكلى والعضلات . بينما المواد المهدنة و السهلة الذوبان في الدهون (Soluble in lipid) والغير قطبية تصل للمخ بسهولة وكان هذا العائق الدموي المخي غير موجود مما أدى لإجراء الكثير من البحوث و الدراسة التي تناولت تركيبه التشريحي فالغالبية العظمى من الخلايا القليلة النوع المكونة له هي خلايا عصبية (Neurons) حيث تتصل كل خلية عصبية بالعديد من الخلايا الأخرى و التي تصل بالمئات و تحول دون وصول مثل جزيئات هذه السموم أو تحد من درجة وصولها للدورة الدموية لفراغ المخ الوسطى .

وباستخدام الميكروسكوب الإلكتروني (Electronic microscope) وتطوير التقنية الهستوكيميائية (Histochemical technology) أمكن تحليل ذلك بما يلي:  
أ- وجود خلايا الجليا (Glia) بالشعيرات الدموية المنتشرة بالعائق الدموي المخي بحيث يوجد في بطانتها الخلوية زوائد تحجز وتمنع اقتراب جزيئات مثل هذه السموم من أماكن عديدة بالمخ بينما الأماكن التي لا توجد بها خلايا الجليا مثل النتوء الوسطي للمخيخ (Median eminona) وتحت المهاد أو تحت السرير (Hypo thalamus) والبطين الرابع (Postema of 4 Th ventricle) تمر منها جزيئات هذه السموم بسهولة دون أن تحجز ، شكل رقم (١-٧) .  
ب- تتصل الشعيرات الدموية المحتوية على خلايا الجليا ببعضها عن طريق أنسجة (Zonal occuludents) مكونة حويصلات وتقاطعات محكمة فسي السيتوبلازم تسمح بعبور الجزيئات الصغيرة الحجم ولا تسمح بمرور جزيئات المواد الغذائية كبيرة الحجم من حيث الوزن الجزيئي وتحتوي



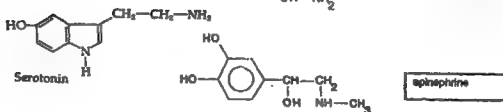
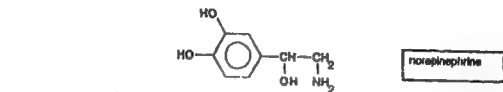
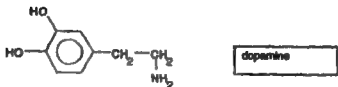
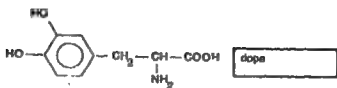
شكل رقم (٢-١) : تخطيط لقطاع رأسي و أفقي في المخ

هذه التقاطعات ( الحوصلات) على تقوب بأغشيتها الخلوية لوحظت أثناء الحالات المرضية للجهاز العصبي كاستسقاء المخ نتيجة تعرضه للكيماويات والمواد السامة و الملوثات البيئية أو المواد المشعة أو لنقص الدم الواصل للمخ حيث تمر منها جزيئات السموم المرتبطة بالجزيئات الكبيرة ( Macro molecules ) كجزيئات البروتين .

ج- يتكون الفراغ الخارجي بين الغشاء الفاصل بين الخلايا المبطننة والخلايا العصبية من بروتينات مخاطية ليفيه ( fibular muco protein ) له صفات تمكنه من العمل كمنخل ينظم التدفق الكهرواسموزي ( Electro osmotic ) للماء و الجزيئات الغذائية وتمنع مرور الجزيئات الأخرى .

د- لا تؤثر المواد السامة المخترقة لأنسجة المخ بنفس الدرجة في كل أنواع الخلايا العصبية الثلاثة لتفاوت درجة حساسيتها مما يعكس الاختلاف الفردي في التركيب الكيميائي للخلايا كذلك الاختلاف الفردي في درجة تغذيتها الدموية .

وقد تكون بعض هذه الاختلافات ناتجة عن المتطلبات الوظيفية للخلايا ، فالأحماض الأمينية المنبهة له ربما تسبب ضرر للخلايا العصبية بالمخ عن طريق زيادة التنبيه و الإرهاق الناتج عن زيادة التمثل الغذائي حيث توجد تركيزات عالية في مسارات مختلفة من المخ والمخيخ والتكوين الشبكي والعقد القاعدية والجهاز الليمفاوي من الإبينفرين ( Epinephrine ) و السيروتونين ( Serotonine ) و الأميتيل كولين ( Acetyl choline ) و الدوبامين ( Dopamine ) ولكن مازال التقييم الإختياري ليس بالكفاءة التي تسمح بتعمق البحث في دور المخ ومستوى الأمنيات في الوظائف المتخصصة المختلفة.



هـ- الخلايا الكبيرة بمنطقة قشرة المخ (Cerebral cortex) و خلايا المنطقة الهرمية (Pyramidal cells) و خلايا بكتنج (Picking cells) بالفص المخي والخلايا الحركية (Motor cells) في القرن البطني (Ventral horn of Spinal cord) للنخاع الشوكي بها نواة كبيرة غير عادية وحمض ديزوكسي نيوكليك (DNA) في شكل إيوكروماتين (المستول عن التماسخ) عادة ما يكون لها العديد من النويات و التي تشير إلى نشاط ميتابوليزمي عالي في عمليات الهضم والبناء و بالتالي زيادة القابلية لحدوث ضرر ناتج عن نقص أكسجين أو إنعدامه: أنوكسيا (Anoxia) في حالة النشاط الوظيفي للخلايا كما في الصرع التشنجي (Epileptic convulsions) يدمر هذه الخلايا.

وبصفة عامة فالضرر الذي يصيب واحد أو أكثر من مناطق الجهاز العصبي يتحقق من جراء التعرض للسموم بواسطة :

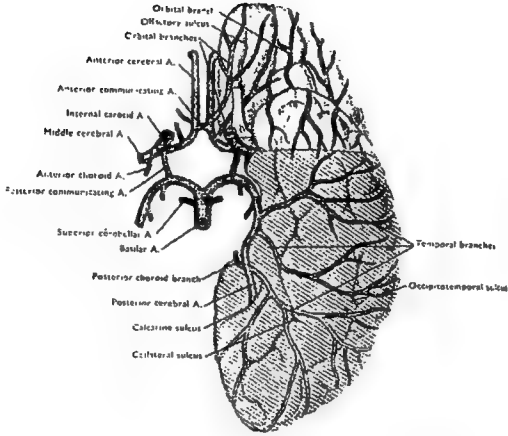
- سهولة اختراق الخلايا من خلال عوائقها.
- نقص أو إنعدام الأكسجين الواصل للخلية (Anoxia) سواء نتيجة اختلاف تندفق الدم أو للإحتياجات الحيوية المختلفة .
- الحساسية الفردية للخلية نتيجة الإختلاف الكيماوي و النوعي و الكمي بمركبات الخلية.

و- الشعيرات الدموية الدقيقة المخية ليست متقببة ( Porous ) كما بخلايا الأنسجة الأخرى :

فإنزيم الميكرو بير أكسيديز (Micro peroxidase) والبالغ وزنة الجزيئي ١٨٠٠ دالتون ينتقل خلال الأنسجة الأخرى ولا يتمكن من الانتقال خلال الشعيرات الدموية للمخ ، شكل رقم (١-٣) .

ومن هنا يمكن القول بأن للمخ آلية أخرى للحصول على إحتياجاته الغذائية كالكربوهيدرات والأحماض الأمينية و التي تعتمد على آلية انتقال دموي خاص بالمخ ( وسبق شرحها لانتقال الهكسوز و الأحماض الكربوكسيلية و الأمينية و الأيونات غير العضوية ) وعلية تمنع دخول الجزيئات القطبية للمخ أو تؤخر دخولها .  
وكل هذه الحقائق تشير بأن أغلب السموم و إن لم يكن كلها تستبعد من أنسجة المخ فإنه على الأكل يعاقق تلامسها مع الأنسجة الحساسة .

ومن الشيق اللغائي ( telcological ) أن الأنظمة الفسيولوجية الضرورية للبناء تمتلك مثل هذه الصفات التركيبية الواقية كأغشية المعى بالكائنات الحية المتطورة والمشيمة ( Placenta ) و أغشية المخ والعائق الدموي المخي .



شكل رقم (١-٣) : التغذية الدموية للمخ

وعلى قلتهم السمية البيوكيميائية للجهاز العصبي المركزي فمن الضروري معرفة متى يمكن لجزيء السم أن يمر خلال هذه العوائق أو متى يحدث تغيير أو تدمير به أو كنتيجة لحوانث ثانوية ، فالعديد من التسميمات قد تعمل حول هذه الحالات.

والجزيئات الكبيرة كالليبيدات و البروتينات غالبا لا تخترق أو تؤخذ بشدة وبالتبعية سوف يهضم الجسم البروتيني بالأنسجة الطرفية حتى بالتركيزات الكافية منها ، أما الجزيئات القطبية فتستبعد طبيعيا لان العائق الدموي المخي غشاء ذو طبيعة محبة للدهون وبدرجة كبيرة لذا فالمواد الغير

قطبية أو الجزيئات الذائبة في الدهون تتخلل وتتغذ وتصل للمخ بسهولة وتكون جاهزة له ، مقارنة بالجزيئات و الأيونات غير العضوية للزئبق مثلا (In organic mercury) ، فعند إنفراد الزئبق الغير عضوي من مركبات الزئبق العضوية بفعل ميكروبي مثلا ثم يؤخذ ( تتناول ) الأسماك عبر السلاسل الغذائية ( Food chains ) وكما يحدث عرضيا ( mins.mata ) و الذي يلغى وظائف المخ ( CNS - Dysfunction ) والنتيجة عن التغيرات العصبية الدائمة ثم الموت .

ولنفس هذه الأسباب فعند تصميم عقار جديد ( مركب جديد ) فيجب مراعاة شحنة وتركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجي للمنطقة التي يعمل فيها و بها هذا الدواء : إختيارية المعاملة والمركب التي تخفض فعلة على الجهاز العصبي المركزي . وقد تمكن أجهزة النقل المتخصصة مرور بعض جزيئات السموم المماثلة لمماكنات تركيبية ( Analogous ) أخرى لمواد فسيولوجية للمخ بتمريرها أو تفويتها ( By-pass ) للحاجز الدموي المخي من خلال الفتحات أو مناطق الضعف ( Supra endymal ) .

## ١-٢- الحبل الشوكي ( Spinal cord ) :

وهو حبل أسطواناني طويل يمتد داخل العمود الفقري وتخرج منه إحدى وثلاثون زوجا من الأعصاب الشوكية (spinal nerves) تنقل الرسائل العصبية من المخ لأجزاء الجسم ( والعكس يكون عن طريق الألياف المنتشرة به ) ومن هنا ينتقل عدد لا نهائي من الرسائل : النبضات : السيالات العصبية (Nerve impulses) العصبية والحركية ، شكل رقم (١-٤) .

ويغلف الحبل العصبي بثلاث أغلفة تقوم بتثبيته فسي مكانه و توفير الحماية له من الصدمات المفاجئة و هذه الأغلفة من الداخل للخارج :

١. الأم الحاقية ( Pia matter ) : وهي الطبقة الداخلية الرقيقة و الملاصقة تماما لسطح المخ في ارتفاعه و انخفاضه و هي غشاء رقيق من نسيج ضام يحيط بالمخ والحبل الشوكي و غنى بالأوعية الدموية .

٢. الأم العنكبوتية (Arachnoid matter) : طبقة رقيقة شفافة من نسيج ضام كخلاف وسطى يوجد به سائل مصللي يملأ الفراغ بين الأم الحنون والعنكبوتية يربط سطحيهما و يسمح بحرية حركة المخ مع غشائيه .

٣. الأم الجافية (Dura matter): وهي الغشاء الخارجي الصلب وهي نسيج ضام ليفي كثيف محيط بالمخ والنخاع الشوكي .

٤. المادة الرمادية (Grey matter): وتلي الأم الجافية وتأخذ شكل الفراشة في المقطع العرضي ويوجد بها بروز ظهري بكل جانب

(Posterior Grey column). كما يوجد بها بروز بطني بكل جانب (Anterior Grey column) كما يوجد قرن بطني (Internal horn)

تتوسطه قناة مركزية و يحيط بها شريط من ألياف مستعرضة (الوصلة) إحداها بالجهة الظهرية وتسمى بالوصلة الظهرية

(Dorsal commissar) والأخرى بالجهة البطنية وتسمى

بالوصلة البطنية (Ventral commissar) يوجد بها أجسام الخلايا العصبية وتخرج منها الزوائد الشجرية (Dendrite) ويربطها



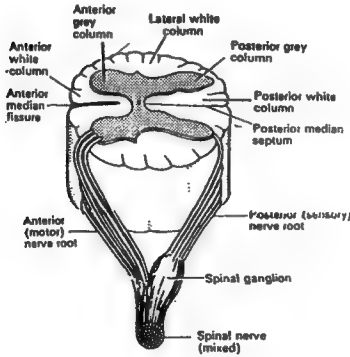


والجدول التالي رقم (١-١) يبين كلا من الأعراض الناشئة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي أو تنبيه الجهاز العصبي: الفعل النيكوتيني (Nicotinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوي أو تنبيه المستقبلات المسكرية: الفعل المسكريني (Muscarinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي الباراسمبثاوي .

جدول رقم (١-١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي	أعراض ناشئة بالفعل النيكوتيني	أعراض ناشئة بالفعل المسكريني
<p>إثارة زائدة Exitation رجفات Tremors فقد الإحساس No-sense زيادة إفراز العرق Sweating زيادة إفراز اللعاب Salivation تشنج عضلي Muscle شلل إرغاعي relaxation Flaccid paralysis (الشلل الفلج الميائسي) المحور (demyelination) شلل الأطراف الأمامية ثم الخلفية Prolongation مرحلة التمدد شلل كامل الموت</p>	<p>تكتل الألياف العضلية twitching تنش عضلي muscle شلل بالعضلات Muscular paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscular شلل بالشلل paralysis صعوبة بالتنفس (صوت هسهه) Wheezing فشل عملية التنفس Respiratory failure والموت لفشل التنفس Death</p>	<p>نشاط زائد بالجهاز الهضمي Hyperactivity of gastrointestinal sys. التمساك العضلة المعصرة بالقناة الهضمية Diarrhen إسهال شديد تيسل عضلات المثانة والبول Oligures (urination) رؤية غير واضحة (melops) للقاوض عقله الحرن-pupillae mathrelaxation Lachrymation تميع هبوط ضربات القلب بعد مرعتها وإخفاض الضغط للتساع الأوعية إخفاض القصبة الهوائية وزيادة إفرازها بالأرويين للتأثير الأسيكل كوان أو بالأزدين</p>
العلاج: تضاد بالأرويين	قوانات الماغسيوم و الأوكسيمات	

ويبدو قطاع الحبل الشوكي بحالة الطبيعية ( قبل التعرض للسموم ) كما في الشكل رقم (١-٥) حيث تجويف القناة المركزية ( Central canal lumen ) منتظم ومحاط بخلايا منتظمة من العقد العصبية (Regulatory scattered ganglionic cells) وعادية ( normal tract ) . أما بعد التعرض للسموم فتظهر فجوات كبيرة غير منتظمة بجانب تحطيم الغشاء الميلايني للنخاع (Demyelatic : degeneration of myelin sheath) وتقيم لون أنويه خلايا العقد ( Nuclei of ganglia cells ) أما السيويلازم فهو غير محبب.



شكل رقم (١-٥): قطاع عرضي في الحبل الشوكي و كيفية اتصال المادة

الرمادية بالأعصاب

والبعض مناطق المخ كيميائية حيوية تكون أكثر عرضة للمسموم التي توجد بالدماغ بصورة مباشرة وبعض المناطق الأخرى تتأثر بصورة غير مباشرة ناتجة مثلا عن مرض تليف الكبد الكحولي (Hepatic elccoholopathy) والذي يبدأ باختلال الخطوة (Ataxia) وتصلب العضلات (Muscle rigidity) ورعشتها (Tremor) وتغيرات عضلية وعقلية وعدم ثبات عاطفي (Emotory) وضعف الذاكرة (Dementia) لفقد بعض خلايا الأسيتوسيت بالعقد العصبية القاعدية والقشرة المخية والمخ ، حيث زيادة شدة المرض تؤدي لزيادة الأمونيا في البلازما لعدة أضعاف ، ومن أمثلة هذه المواد الكيميائية ما يلي:

١-ميثيونين سلفوكسيميك (Methionine sulfoximic) :  
حيث تسبب تلف خلايا الميولين وعرقلة تخليق الجلوتامين أنزيميا فيؤدي للتسمم بالأمونيا المتراكمة تتركبجيا ويزيادة تراكمها تسبب التشنج بعد ساعات.

٢-الجلوتامات (Glutamate) :  
تقوم تحت المهاد:الهيبوثالامس (Hypothalamic) و التي تقوم بوظائف لارادية وحشوية كت تنظيم حرارة الجسم و المحافظة علي ثباتها و كذلك تنظيم مستوي الماء بالجسم من خلال إفرازها لهرمون مضاد لإدرار البول (ADH) يحث الكلي علي امتصاص الماء و أيضا تنظيم وزن الجسم استتارة الشهية لتناول الطعام كما أنه ينظم عمل القوس الأمامي للفدة النخامية و المسيطرة و المتحركة في عمل كثير من الغدد الأخرى و كذلك الهرمون للقباض للرحم و الغدد الحويصلية الثديية المفرزة للبن . أما سيطرته علي المراكز السفلية في جذع المخ و المتحركة في سرعة ضربات القلب و ضغط الدم و التنفس و حركة المعدة و الأمعاء و إفرازاتها الهاضمة . و تسبب إصابة تحت سرير المخ : تحت المهاد تحلل نواة (Geniculata) وتهيأها و كذلك تلف في نواة (Quadate) .

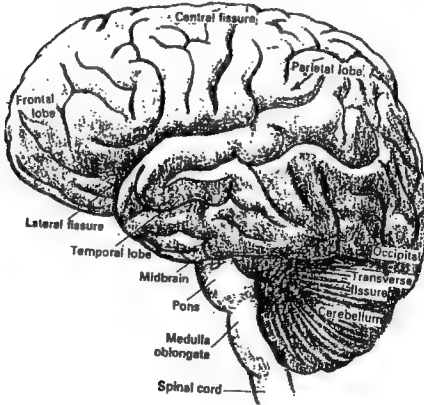
وتكون آلية فعلها (Mode of action) عن طريقة حالة ثابتة من الكهربائية السالبة مع نفاذ محتوى الطاقة وعدم التوازن الأيوني و تكون الخلية العصبية والزوائد أكثر تأثيرا.

### ٣- بيريثيامين (Pyriethamine) :

يسبب نقص الثيامين تلف الجسم الندي و يصبحه نقص في نشاط إنزيم  
ترانس كينولاز ( Trans kinolase )

### ٤- مركب الدلت (DDT) :

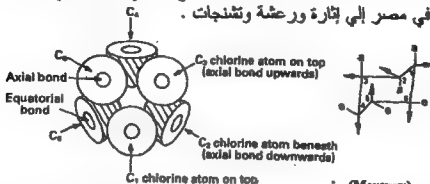
يؤدي التعرض المزمن لمركب الدلت إلى ظهور تغيرات في خلايا القرن  
الأمامي (Anterior horn) والمخيخ (Cerebellum) ، شكل رقم (١-٦) فيظهر  
بها تغيرات مع فقد خلايا بيركنج (Perkin) مما يؤدي لرعدة وعدم توافق  
عضلي ونش بالعضلة .



شكل رقم (١-٦) : رسم تخطيطي يوضح تركيب المخ

## : (γ-isomer of Hexa Chloro cyclo Hexane : HCH : Lindane) ٥-الليندين

يؤدي التعرض إلى مركب اللذين وهو إحدى مركبات السيكلوهكانات كان يسمى بـ سداس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : BHC) التي أنتجت نطاق استخدامها ولفترة طويلة ونطاق واسع على المستوى العالمي وخاصة في مصر إلى إثارة ورحمة وتنجات .



٦- الزئبق (Mercury) :

يؤدي التعرض المزمن لتغيرات نفسية كما يترسب في كسولة العين  
الأمامية مع رعشة خفيفة واضطراب بالجهاز العصبي اللاإرادي كزيادة  
لللعاب . ويخترق مثيل الزئبق المخ ويستقر بخلايا بيركنج والخلايا المحيطة  
بالمخ ويؤدي التسمم لضمور بعض أماكن موضعية بالقشرة (Focal atrophy)  
مع اضطراب حسي واختلال الخطوة (Ataxia) ولعنة الكلام (Dysarthria) .  
كما يؤثر على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية. كذلك يعرقل نفاذية  
الغشاء حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH) وهنا تتأثر الخلايا الصغيرة  
أكثر من الخلايا الكبيرة ربما لكبر نسبة الغشاء الميتوبلازمي .

٧- ثيوجلوكوز الذهب (Gold thioglucose):

يؤدي لتكثير اختياري ببعض مجموعات خلايا الجهاز العصبي المركزي فيظهر الشلل للتهاب الأعصاب الطرفية ونزح المليون من خلايا شوان وبالمناطق التي يقل فيها العائق الدموي المخي كما بالفئران الغير مصابة بالسكر مما يوحي بمعتقدات جايكوزيدية في تحت المهاد (Sub thalamus) والضروري لترسيب الحديد في النواة مع الأخذ في الاعتبار أنه عقار مستخدم في علاج التهاب المفاصل و الجرعات الصغيرة منه تتركز في الليبوسوم مع تورم المخ و باستمرار التعرض ينتشر خلال القشرة الداخلية بالمخ ( Inner cerebral cortex )

## ٢- الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous system : PNS):

ويتكون الجهاز العصبي الطرفي (المحيطي) من :

١-٢- الأعصاب المخية (Cranial nerves) : وهي اثنتى عشرة زوج من الأعصاب وتخرج من السطح السفلي للمخ ، شكل رقم (١-٧) توزع أغلبها في منطقة الرأس و العنق باستثناء العصب العاشر :العصب الحائر (Vagus nerve) و الذي يمتد خلال تجويف الصدر و البطن و هي كما بالترتيب التالي :

١-العصب الشمي (Olfactory nerve) والخاص بحاسة الشم.

٢-العصب البصري (Optic nerve) والخاص بحاسة البصر.

٣-العصب الحركي العيني (Oculomotor nerve) والخاص بحركة العين.

٤-العصب البكري (Trochlear nerve) والخاص بحركة العين.

٥-العصب التوئمي الثلاثي (Tri geminal nerve) والخاص بتغذية جلد الوجه واللم واللسان والأنف والجيوب الأنفية وتغذي الأسنان و عضلات المضغ بأعصاب حسية.

٦-العصب المبعد (Abducent nerve) والخاص بحركة العين.

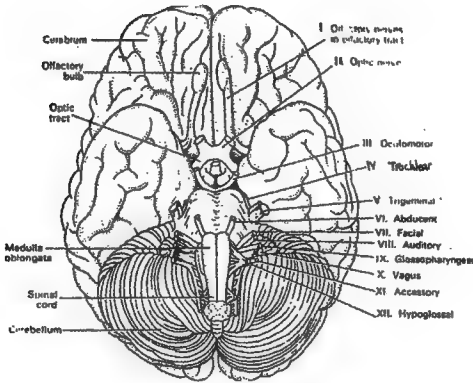
٧-العصب الوجهي (Facial nerve) و المغذي للعضلات الإرادية المتصلة بالوجه للتعبير عن المشاعر وحلمات التنوق بمقدمة اللسان و بعض الغدد اللعابية .

٨-العصب السمعي (Acoustic nerve) ويغذي الأذن الداخلية و يختص بحاسة السمع و الأتزان .

٩-العصب اللساني البلعومي (Glosso pharyngeal nerve) ويغذي حلمات التنوق بالجزء الخلفي من اللسان والغدد اللعابية التنكفية وعضلات البلعوم .

١٠-العصب الحائر (Vagus nerve) ويغذي في الصدر : القلب ( يقلل سرعة دقات القلب ) و الشعب الهوائية (يضيق الشعب الهوائية) و المعدة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و الأمعاء الدقيقة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و مقدمة القولون وإفراغ العصارة المرارية .

- ١١-العصب الإضافي (Accessory nerve) و يغذي بعض عضلات العنق .  
 ١٢-العصب تحت اللساني (Hypoglossal nerve) و يغذي عضلات اللسان .



شكل رقم (١-٨) : أماكن خروج الأعصاب المخية من السطح السفلي للمخ



٢-٢-الأعصاب الشوكية ( Spinal nerves ) :  
وهي أحدي و ثلاثون زوجا من الأعصاب و تخرج من الحبل الشوكي و هي :

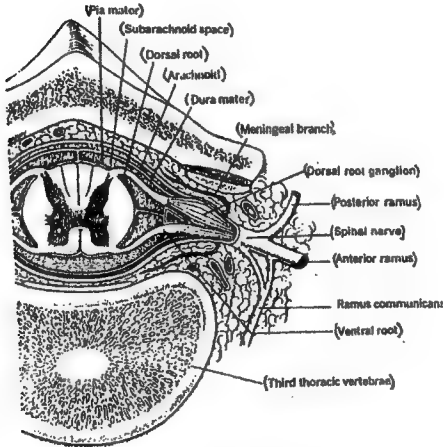
- ١-الأعصاب العنقية (Cervical nerves) عددها ثمانية أزواج تغذي منطقة العنق
- ٢-الأعصاب الصدرية (Thoracic nerves) وعددها أثني عشرة زوجا من الأعصاب و تغذي منطقة الصدر .
- ٣-الأعصاب القطنية (Lumber nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة القطنية.
- ٤-الأعصاب العجزية ( Sacral nerves ) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة العجزية .
- ٥-الأعصاب العصعصية (Coccygeal nerves) وهي زوج واحد من الأعصاب.

وينبت كل عصب من الأعصاب الشوكية من الحبل الشوكي من جنريـن وهما ، شكل رقم (١-٨) :

الجزر الأمامي (Anterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حركية صادرة (Efferent motor) تخرج من الحبل الشوكي .

الجزر الخلفي (Posterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حسية واردة (Afferent sensory) تدخل إلي الحبل الشوكي و يحتوي الجزر الخلفي علي عقدة عصبية تسمى بالعقدة العصبية الظهرية خلاياها العصبية تمتد منها فروع إلي سطح الجسم أو إلي داخله لتتلامس مع المستقبلات الحسية بينما تمتد فروع منها

لداخل الحبل الشوكي حاملة الميالات  
العصبية (Nerve impulses) الواردة من  
المستقبلات الحسية.



شكل رقم (٨-١) : الجذور الأمامية والخلفية المنبثقة من الحبل الشوكي  
و العقد العصبية الظهرية

و تتكون خمسة ضفائير عصبية من خلال تلامس فروع أعصاب معينة بالقرب من مناطق معينة وهي ، شكل رقم ( ١-٩ ) :

١-الضفيرة العنقية (Cervical plexus) و تغذي مناطق الجلد في الرأس و العنق و الصدر و بعض عضلات العنق و الحجاب الحاجز وتخرج من منبت الذراع .

٢-الضفيرة العضدية (Brachial plexus) و تغذي الذراع و مناطق الصدر و العنق وتخرج من منبت الذراع .

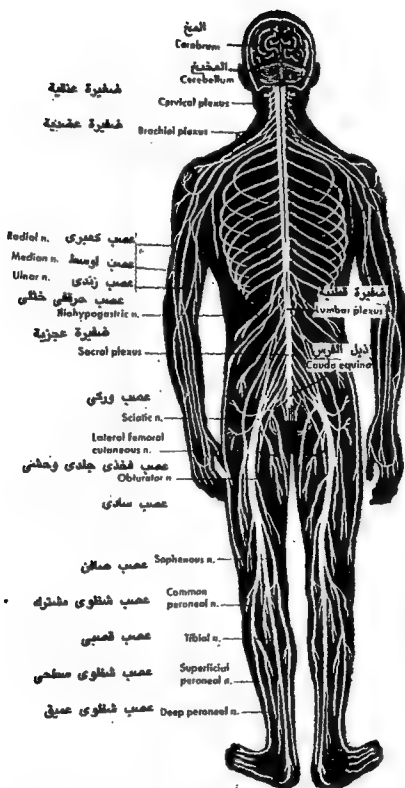
٣-الضفيرة القطنية (Lumbar plexus) و تغذي الجلد و العضلات السفلى من الجدار الأمامي للبطن و الأعضاء التناسلية الخارجية و بعض عضلات و مناطق الجلد في الساق و تثبت من منبت الساق .

٤-الضفيرة العجزية (Brachial plexus) و تغذي باقي الساق و الأرداف (Buttocks) و الجزء السفلي من الحوض : العجان (Perineum) و تثبت من منبت الساق .

٥-الضفيرة العصعصية (Coccygeal plexus) و تغذي عضلة الرقع الشرجية ( Levator ani) و مناطق من جلد العجان .

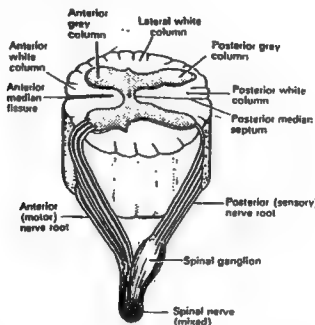
بينما ينقسم الجهاز العصبي وظيفيا من الناحية الفسيولوجية إلى :

١-جهاز عصبي طرفي (إرادي) (Somatic Peripheral Nervous-System) :  
و وظيفته التحكم الحسي و يختص بحركة الكائن و تفاعله مع البيئة المحيطة و استجابته لمؤثراتها كتحريك أعضاء الجسم أثناء الجري و المشي والكلام و..... طبقا لتفكير و رغبات الإنسان و كما يتراءى له .  
ويتكون من أعصاب منشأها خلايا القرن الأمامي المحركة (Motor anterior horn cells) في الحبل الشوكي ، شكل رقم (١-١٠) و تشمل :



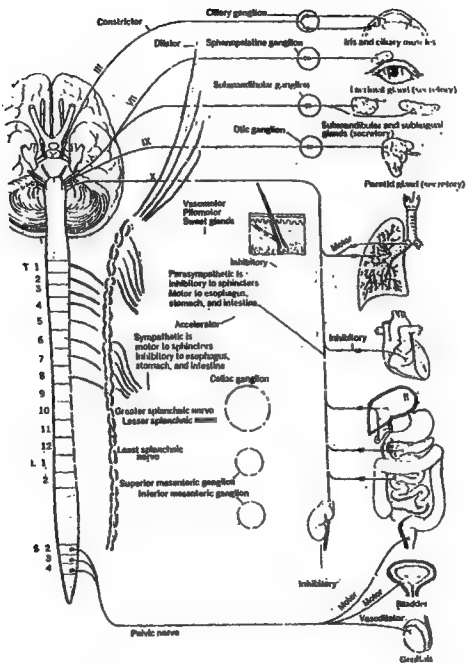
شكل رقم (١-١٠): الصفات العصبية و المناطق المتغذية بها

- الألياف العصبية المحركة : المصدرة (Efferent nerve cells): و التي تنقل الإستجابة : الأوامر من المخ للفرد والعضلات الإرادية شكل رقم (١-١١)



شكل رقم (١٠-١) : منشأ الأعصاب من خلايا القرن الأمامي المحركة بالحبل الشوكي

- لألياف العصبية الحسية : الموردة (Afferent nerve cells): و التي تنقل المعلومات كإحساس الكائن بالمؤثرات الخارجية من أعضاء الحس ونهايات العصب إلى الجهاز المركزي العصبي حيث تتأثر كثيراً بالسموم خاصة السموم البيروثرويدية ومركب الدنت لتدخلها في وظيفتها وهو ما يقود لإنتفاضات شديدة .



شكل رقم (١١-١) : الوظائف المختلفة والمتحكم فيها الجهاز العصبي  
الإرادي

## ٢-جهاز عصبي طرفي لاإرادي (Autonomic peripheral Nervous System):

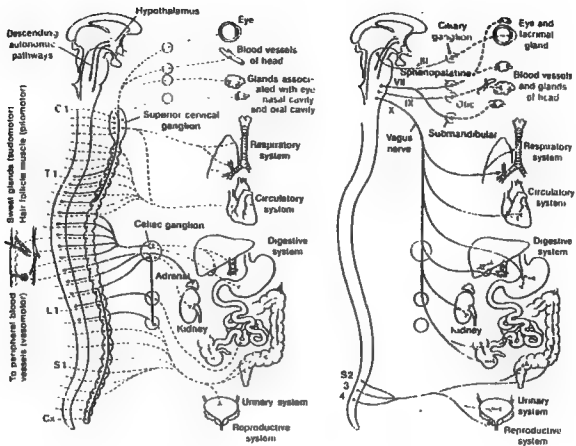
ووظيفته تختص بحركة العضلات المتصلة بالأجهزة والأعضاء الداخلية كالقلب والرئتين و الأوعية الدموية والكليتين ، شكل رقم (١-١٢).  
و يعمل هذا الجهاز بصورة تلقائية دون تدخل الإرادة فيه و إن تأثر بحالة الإنسان النفسية من أحاسيس و مشاعر حتى لا تستنفذ جزء كبير من طاقته العقلية و جهده الفكري .

وينقسم الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي إلى قسمين حيث يكون فلهما متضاد لبعضهما وليس في مقدرة الكائن التحكم أو السيطرة عليهما وهما :

### ٢-١-جهاز عصبي طرفي لاإرادي سمبثاوي (Sympathetic Autonomic P.N.S)

وتخرج خلاياه (neurons) من المناطق الصدرية و القطنية (Lumbar) من الحبل الشوكي .  
ويمتاز :

- أ- بكر العقد العصبية المرتبة بسلسلة خارج الجهاز العصبي المركزي .
- ب-محاور العقد العصبية الخلفية (Post ganglion axons ) طويلة جدا و التي تريد من سرعة ضربات القلب و تقلل من حركة و نشاط الجهاز الهضمي
- ج-مادة التوصيل أو الناقل الكيميائي الوسيط (Chemical mediator ) بالشبكة العصبية الكولينية (Cholinergic) هو الأسيتيل كولين ( Acetyl Choline: A Ch ) وذلك عند اتصالها بالغدد العرقية عدا ذلك يكون الوسيط الكيميائي الناقل بالشبكة الأدرينالية (Adrenalgic ) هو الأدرينالين (Adrenaline) وهو ما يحدث عند انقباض العين و انقباض المثانة .



### شكل رقم (١-١٢) : الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي (autonomic P.N.S.)

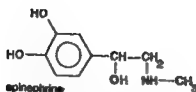
حيث المسارات العصبية الباراسمبثوية تتألف من الأقسام العصبية و

العجزية تكون العقد العصبية (ganglia) قريبة من العضو الذي تغذيه

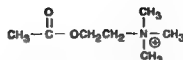
وصلات الخلايا السمبثوية خلال العقد بالجذع السمبثالي تنشأ من الأجزاء

صدرية و البطنية بالعصل الشوكي





أدرينالين (Adrenaline)



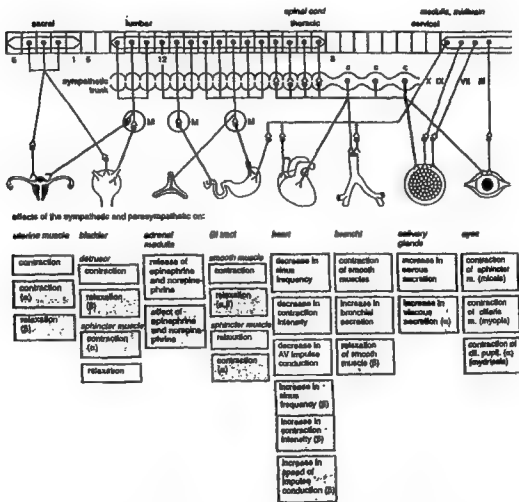
أسيتيل كولين (A.Ch.)

و ينشط الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي السمبثاوي الأعضاء المتضمنة في العمليات المحتاج إليها لتنفيذ العمل الطبيعي (Physical work) والمعبر عنها بثلاث حروف (fight : fear : flight : fff) فهي المهام الأساسية له. والنشاط العصبي السمبثاوي منعكس فعند تنبيه الوظيفة القلبية مثلا : كرونوتروبي (chronotropy : التردد frequency) وكذلك الإستروبي (Energy force= inotropy) والتي تزيد من وظيفة الرئة فتؤدي لزيادة أخذ الأكسجين وبالتالي تزداد الدورة الدموية خلال العضلات الهيكلية (fight/الطيران/flight) كذلك يؤثر على خفض (depresses) النشاط الهضمي وتنشيط أفراد الإبينفرين (Epinephrine) من غدة الأدرينال . وبهذه الكيفية فإن الجهاز السمبثاوي يحافظ ويصون الفعل السريع للاستجابات العصبية لتمتد أكثر لاستجابات هرمونية بطيئة ، شكل رقم (١-١٣) .

## ٢-٢- الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي الباراسمبثاوي (Para sympathetic (Autonomic) P.N.S) :

ويظهر من الأقسام المخية والعجزية (Sacral) وهي العقد العصبية الخلفية (Post ganglionic nodes) وهي عقد صغيرة ومبعثرة بإمكانها متفرقة من الجسم حيث الأعضاء المختلفة . وتؤدي لسرعة ضربات القلب وزيادة نشاط الجهاز الهضمي والتقباض العين و انقباض المثانة . ونظام التوصيل بها كوليني (Cholinergic) ومادة التوصيل بها الأسيتيل كولين . ويلعب دورة أساسا خلال فترات الراحة (During rest) عندما تنبه أعضاء الهضم على سبيل المثال . أما التنبيه الزائد له نتيجة التعرض للسموم و الملوثات العصبية (Neuro poisons & toxicant) فتسبب زيادة العرق (Sweating)

وسيلة اللعب (Salivation) وخفض ضغط الدم .  
 ويلاحظ أن الاتصالات الكولونية (Cholinergic) بالفقرات ليست متماثلة  
 الاستجابة بالنسبة للمووم حيث تختلف من حيث طبيعة المستقبل (Receptors nature) فهي إما :



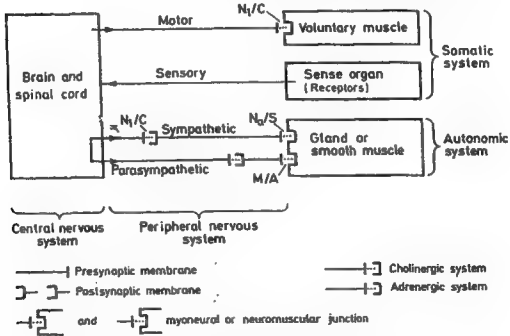
شكل رقم (١٣-١): التأثيرات السيمبثاوية والباراسيمبثاوية

# أ- مواقع كولونية تشبه بالنيكوتين (Nicotine):

مثل الاتصالات العصبية العضلية والعقد الباراسمبتاوية وتسمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض النيكوتينية (Nicotinic symptoms) كالتباض العضلات (Muscle convulsions) والشلل (Paralysis) و (Fasciculation)

## ب- مواقع كولونية تنبهه بالمسكارين (Muscarine):

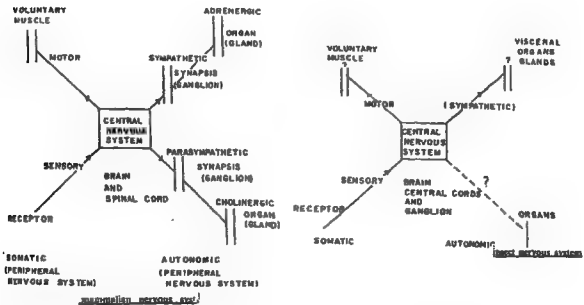
مثل الاتصال المصدر العصبي . وتسمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض المسكارينية (Muscarinic Symptoms) مثل التأثير على القلب و انقباض حدقة العين (Constriction of pupils : meiosis) والتبول وسبولة اللعاب والقيء (Vomiting) و الإسهال (Diarrhea) و زيادة الإفرازات في القناة التنفسية و التقلص الشعبي (Bronchospasm) : الأزمات (Asthma) وزرقة سيانوسيس لنقص الأكسجين (Cyanosis & oxygen deficiency) .



$N_1/C$  : Agonist nicotine Antagonist curare      M/A: Agonist muscarine Antagonist atropine  
 $N_2/S$  : Agonist noradrenaline Antagonist sympatholytics

شكل رقم (١٤-١) : رسم تخطيطي لمناطق النقل بالجهاز العصبي

أما الجهاز العصبي بالحيوانات ومفصليات الأرجل فيختلف كثيراً في عدة نقاط . فلا توجد معلومات دقيقة عن الناقل العصبي اللاإرادي بالحيوانات والمسمى غالباً بـ (Somatogastric) كما لا توجد إيضاحات بأنهما قسمان مقارنة بالثدييات . فالجهاز العصبي المركزي ( بالحيوانات مثلاً ) من الناحية الفسيولوجية يتضمن نظام لا إرادي بارزاً ميمبناوياً من حيث التركيب والانتقال فالعقد يتضمن العقد العصبية تحت مرئية ( الصدرية والبطنية و التي قد تكون مندمجة كما في الذباب أو قد تكون منفصلة كما بالصرصار ) و لا يوجد نقل كيمائوي كوليني بالجهاز العصبي الطرفي كما لا يوجد جهاز لا إرادي (Autonomic system) واضح حيث تتحكم فيه الهرمونات كما لا توجد به عقد عصبية بالجهاز العصبي الطرفي . كذلك لا توجد مواد كيمائية لنقل الاستجابة المتنوعة بالجهاز العصبي المركزي سوى الأسيتيل كولين ، شكل رقم ( ١٥-١ ) .



شكل رقم (١٥-١): تخطيط لمقارنة الجهاز العصبي بالثدييات والحيوانات

## الباب الثاني

استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو  
للسموم والملوثات البيئية



## استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم

يرجع التفاوت في مدى تأثير بعض مناطق المخ عن غيرها من السموم إلى:

أ- الاختلاف في الحساسية الاختيارية (Selective Sensitivity) تجاه بعض السموم لأنواع مختلفة من الخلايا العصبية وذلك لوجود اختلاف جوهري في تركيب الخلية و بالتالي التركيب الكيميائي الحيوي و الوظيفي لكل منها ( نظرية فوجندر ) .

ب- عدد من المساحات التشريحية بالمخ لها ميل للتخريب نتيجة لاختلاف توزيع الأوعية الدموية بها أي لاختلاف توزيع التغذية الدموية من منطقة لأخرى ( نظرية أسيليز )

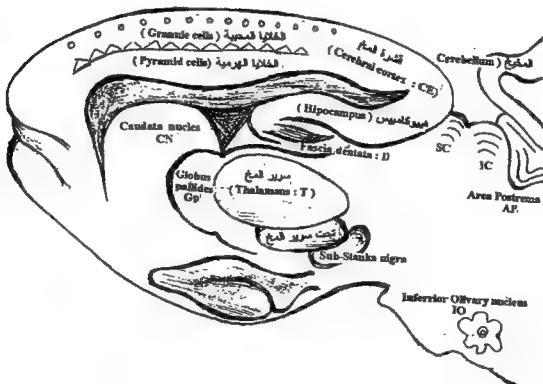
ج- مدى درجة تأثير هذه السموم على مدى درجة اكتمال نمو المخ أي اكتمال الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) ويشمل ذلك أيضا خلايا الجlia للأوعية الدموية وتجمع الزوائد ومحاور الخلايا ومدى نمو الشعيرات والميلين بالأعصاب الرئيسية .

ففي المخ الغير كامل التطور ( ناقص التطور ) أو بالمبتسرين (Immature N.S) يكون الحاجز الدموي المخي غير فعال و يسمح بمرور بعض السموم للمخ ثم تراكمها الحيوي بها (Bio accumulation) وتحدث تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي ( كإصلاح الرصاص الغير عضوية) في حين أنه بالبالغين نجدها تؤثر على الجهاز العصبي الطرفي .

و تختلف شكل إصابة المخ بالمبتسرين بالأنوكسيا أنوكسيا (Anoxic anoxia) عن الأنوكسيا الناتجة من التسمم الخلوي فلا تتأثر القشرة المخية ( Cerebral cortex : CE ) والمخيخ ( Cerebellum ) بينما تتأثر الوصلات المتجهة للمخ كذلك منطقة القشرة الداخلية .

والتهاب المخ المبترس نتيجة الأنوكسيا يؤدي لتلف و ضمور عدد كبير من الخلايا يمتد بقاعدة المخ (Lateral thalamic atrophy) مع بقاء القشرة الخارجية سليمة كما يظهر التلف على العقد العصبية و الهيبوكامبيس (Hypocampus) .

أما المخ بالبالغين فإن أعاقلة الإستعادة الخلوية بالجلوكوز تؤثر على القشرة المخية ( CE : Cerebral cortex ) والمخ و الهيبوكامبيس ( Hypocampus ) وأكثر خلاياه حساسية لنقص الأكسجين هي القشرة المخية ثم خلايا الطبقة الرابعة بالقشرة المخية الداخلية ( ذات الإتصال الكبير بالجهاز العصبي ) تكون أكثر تأثراً بينما تكون الخلايا الهرمية (Pyramid cells ) أكثر مقاومة للأنوكسيا (للمسموم و الملوثات البيئية) وتقل الحساسية تدريجياً بخلايا بيركنج (Purking) يليها الخلايا الحبيبية (Granule cells : g) فجمع جولجي ، شكل رقم (١-٢) .



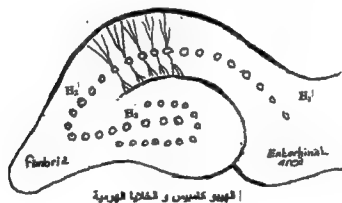
شكل رقم (١-٢): المساحات ذات الاختيارية العالية الحساسية للمسموم و الملوثات البيئية



أما خلايا الهيبيوكامبيس فتكون الخلايا الهرمية بالمنطقة (H 1) والمحتوية على الزنك ، شكل رقم (٢-٢) أكثر حساسية تليها المنطقة (H 3) ثم المنطقة الجنينية (Fascia dentata : D) ثم المنطقة الزيتونية السفلى (Inferior Olivary nucleus : IO) .

وعموما فالخلايا ذات الحجم الصغير والغنية بالزوائد أكثر تأثرا بالأوكسيا بينما الخلايا ذات الذيل (المحور) الطويل قليلة الزوائد أقل حساسية وتأثرا . و باستمرار الأوكسيا لمدة طويلة يحدث تلف للعقد القاعدية ونواه تحت النأليا (Sub-stanka nigra : SN) .

ونقص التغذية الدموية ذات الإنقطاع السريع للدم تؤدي لتأثر قاعدة المخ (الكوليجولاس السفلى والنواة الزيتونية السفلى) (Inferior Olivary nucleus : IO) بينما تسبب الأوكسيا المتكررة تلف المادة البيضاء .



شكل رقم (٢-٢) : المساحات ذات السمية الاختيارية من حيث الحساسية لجزيئات السموم والملوثات البيئية

ويكون التلف غير قابل للإصلاح بموت الخلية فلا تتناسخ ومع ذلك يستعيد الكائن نشاطه ووظائفه (Reversibility of damage) أي إمكانية زوال التلف حتى يمكن للخلايا الأخرى أن تؤدي نفس الوظائف فلا يحدث فقد للوظيفة إلا بموت مجموعة كبيرة متخصصة من الخلايا (وحدة عصبية مخية) فموت وحدة عصبية مخية يكسب خلايا وحدة أخرى نفس وظيفتها لتساعد على تنظيم الوظيفة العصبية لها .

وفي بعض الحالات تقبل التعويضات السابقة لموت الخلية كما بالاندماج الممحي (Massive damage) الممتد بمنطقة الوحدات العصبية فتفقد وظيفتها وهنا تمتد تفاعلات السمية حيث يتم تمثيل المركب أو تغير مكونات الخلية بفعل المركب .

وفي حالة عدم موت الخلية فإن رد الفعل العصبي قد يكون ضار لكنه قابل للزوال عندما يكون تأثيره مرتبط بميكانيكية نشاطه ، فكثير من عقاقير التئس تسبب تغيرات في التوصيل العصبي :

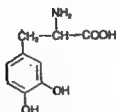
أ- فقد يعمل هو نفسه كموصل ضعيف أو يسد الطريق أمام الموصل الطبيعي الكيميائي .

ب- أو يؤثر على تركيز أو تخليق أو تخزين أو إفراز المواد الموصلة أو أعادتها بعد استعمالها عن طريق إعاقة نشاطها أنزيميا وغالبا ما تحدث بمناطق الجهاز العصبي المركزي المحتوية على تركيزات عالية من الأمينات الحوية مثل السيروتونين و النور إيبينفرين و الدوبامين و الأسيتيل كولين و جاما- أمينو بيوتريك وكذلك مثبطات التأكسد أحادية الأمين و مثبطات أنزيم الكولين أستيريز ( مثل جزيئات السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية) و الفنتوثيازين .

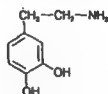
ج- تؤثر مواد التخدير على الأعصاب عن طريق تأثير قابل للزوال على غشاء الخلية المثار كهربيا .

د- عند التعرض فوق العادي للمنبذات الصناعية تسبب حالة إكتئاب عام يصيب الجهاز العصبي المركزي ، فمنبذات الدهون مثل الكحولات سواء

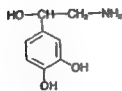
بإستثاقها أو بلعها تسبب دوخة وصعوبة في التركيز والحديث و اختلال المزاج واضطراب الخطوة ثم عدم انتباه و إغماء وربما يكون لها نفس ميكانيكية العمل كمخدرات.



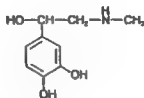
3,4-Dihydroxyphenylalanine (dopa)



3,4-Dihydroxyphenylethylamine (dopamine)



Norepinephrine



Epinephrine



## الباب الثالث

الخلية العصبية و الاستجابة العامة  
للسموم و الملوثات البيئية

( السمية التركيبية )



## الخلية العصبية (Nerve cell (Neuron)

تعد الخلية العصبية وحدة بناء أو وحدة تركيب الجهاز العصبي حيث يتكون الجهاز العصبي من ملايين عديدة من الخلايا العصبية و التي تحاط بأنسجة مساندة مختلفة .

يختلف شكلها و وظيفتها باختلاف نوع الكائن الحي وباختلاف الأجزاء المختلفة من الجسم و باختلاف نوعها (خلية عصبية حسية (Sensory neuron) أو خلية عصبية حركية (Motor neuron) ) .  
و تقوم الخلية العصبية بإمرار النبضات العصبية :المسيلات العصبية (Impulses)

وتتكون الخلية العصبية رغم شكلها الفريد من التركيبات الأساسية للخلايا الأخرى كالنواة و الميتوكوندريا و غشاء الخلية و يحتوي سيتوبلازمها علي حبيبات نمل :

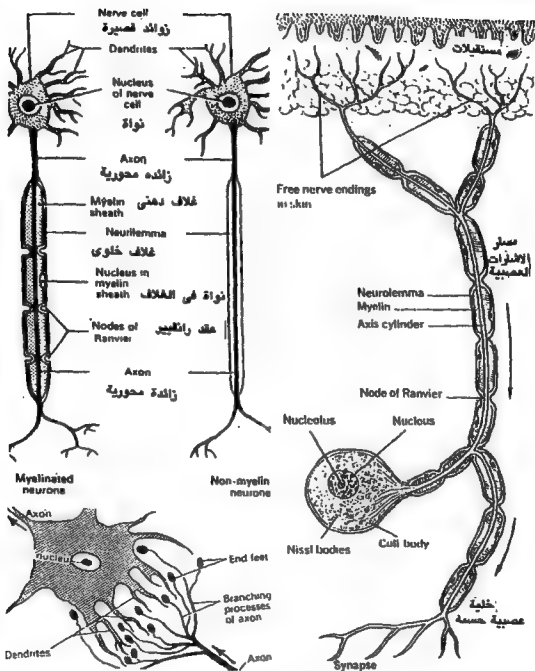
### ١ - جسم الخلية (Cell body : Perikaryon : Soma) :

جسم الخلية كتلة بروتوبلازمية تتوسطها نواه كبيرة نسيجا ليس لها جدار حقيقي و تتجمع أجسام الخلايا : المسترون (Centron) و المحتوي علي النواة في الجهاز العصبي المركزي حيث تتصل بالخلايا المجاورة بزوائد زراعية (Dendrons) و التي تنتهي بزوائد شجيرية أسطوانية الشكل تسمى بالزوائد الشجيرية (Dendrites) تقوم بمهمة الاستشعار أو تلقي الرسائل من الخلايا العصبية الملامسة لها و التي يتناول إحداها ويكون المحور (Axon) و عليه قن الأعصاب الداخلة إلى المخ و الخارجة منه تكون ما يعرف بالجهاز العصبي الطرفي بينما المخ وما يحتويه من أجسام الخلايا العصبية هو الجهاز العصبي المركزي .

و لهذا يمكن تقسيم الخلية العصبية وظيفيا إلى :

- جسم الخلية المحتوي علي النواة و يختص بالإدارة و التنظيم :
- الزوائد (الأذرع ) الشجيرية القصيرة و تختص بالاستقبال .
- الزوائد المحورية الطويلة و تختص بالإرسال .

و يحتوي سيتوبلازم جسد الخلية (Soma) شكل رقم (١-٣) على :



شكل رقم (١-٣) : تركيب الخلية العصبية



#### ١-١-١- حبيبات نمل (Nessle's granules):

وهي بصورة حبيبات كروية صغيرة يزداد عددها أثناء فترة الراحة (Rest) وتختفي تدريجيا عند الشعور بالتعب والإجهاد ، لذا يعتقد أنها غذاء مدخر يستهلك عند النشاط فهناك علاقة بين كثافة توأجدها والأنشطة الفسيولوجية المختلفة بالخلية العصبية فتحتسوي على الحامض النووي الريبوزي (Ribonucleic acid :RNA) و الذي له علاقة بتركيب البروتين .  
و ينعدم وجودها حول النواة و محيط الخلية و المحاور العصبية (axons) . وتوجد حبيبات نمل في تجمعات ( Clusters ) بسيتوبلازم الخلية وتتركبها الشجرية بطريقة نمرية ( لذا سميت قديما بالأجسام النمرية Trigoid bodies )

وهي أجسام ملونة ( Chromophilic ) لقابليتها للاصطباغ بالصبغات القاعدية (Basophilic stains) كألزرق التولدين و الجيمما .

وتتكون أجسام نمل من بروتين نووي ( بروتين وحمض الريبونوكليك) حيث يتكون البروتين من الأرجينين و الهستين وكلاهما أحماض أمينية قاعدية .

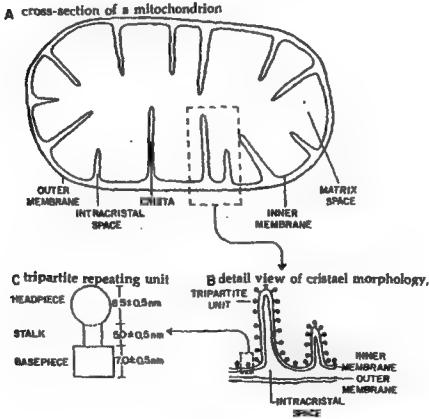
وكثافتها تتأثر كثيرا كما سبق بالحالة الفسيولوجية للخلية العصبية و كذلك النقص في مستوى الأكسجين مما يدفعها للهجرة إلى محور الخلية خاصة بعد موتها وهو ما يشير لملاقتها بالبروتينات النووية والوظائف الحسية والحركية كما ان كثافتها تتضائل وتختفي بقطع العصب ثم تتكون من جديد خلال خمسة عشرة يوما .

و تتأثر أجسام نمل بالسموم و الملوثات البيئية خاصة مبيدات الآفات (Pesticides) و علي وجه الخصوص المبيدات الحشرية (Insecticides) فتتجمع في كتل صغيرة بحافة الخلية ويقل عددها ويصغر حجمها ثم تختفي تماما في المراحل الأخيرة من التسمم ونقل قابليتها للصبغ لإخفاض قاعديتها .

#### ٢-١-٢- الميتوكوندريا (Mitochondria) :

وهي عصابات حبيبية أو حويصالية دقيقة (Chondrio mites) وهي ذات

تركيب دهني (٣٠%) بروتيني (٧٠%) حساس ومحاطة بغشاء خارجي أملس سمكة ٦٠ أنجستروم مرتبط بالنفاذية ويوجد داخلية وعلى مساحة تتراوح بين ٦٠ - ٨٠ أنجستروم غشاء آخر يسمك يتراوح بين ١٦٠ أنجستروم يمتد لداخل تجويفها بهيئة حواجز أو فواصل غير كاملة عرضيا أو طوليا كنوع من التحور لزيادة مساحة المسطح التي تنسم عليه العمليات الحيوية ، شكل رقم (٣-٧) .



شكل رقم (٣-٧) : تركيب الميتوكوندريا

وتقسم الحواجز التجويف الداخلي لها لحجرتين : حجرة خارجية وتقع بين الشعابين وتمتد داخل الحواجز وحجرة داخلية يحدها الغشاء الداخلي ومملوءة بالمادة الخلالية المتجانسة .

وتحتوى على حبيبات بالغة الدقة و هي تجمعات أنزيمية وتنفسية موزعة بانتظام على حواجزها حيث المحتوى البروتيني الذائب بها يمثل معظم الأنزيمات . كما تحتوى على نيوكليوتيدات مختلفة والكتروليتات غير عضوية مثل الكالسيوم والحديد والمنجنيز والكوريد والفوسفات والكبريتات) وفيتامينات مثل فيتامين أ ، ب ، ج .

أما الجزء الغير ذائب من البروتين فيحتوى على جميع أنزيمات المسلسلة التنفسية و أنزيمات ازواج القسفرة التأكسدية و أنزيمات الميتوكروم .

وتعتبر الميتوكونديا مركز التنفس بالخلية لاحتوائها على الأنزيمات التنفسية كالميتوكروم أكسيديز (Cytochrome Oxidase) و السكسينك ديهيدروجينيز (Succinic Dehydrogenase) و التي تتأثر كثيرا بالسموم فتتكدس و هنا ينخفض معدل التنفس و كذلك نمطه (Respiration pattern) الذي يصبح تنفس عميق ، كما تقل حركتها عند التسمم بالميانور المؤثر على أنزيمات التنفس أو تتكسر كما في حالة التسمم بالمورفين والفوسفور.

وتحتاج للقيام بوظيفتها إلى الفوسفات و الأدينوسين داي فوسفات و فوسفات (Adenosine Di Phosphate : ADP) وينتج عنهما في النهاية أدينوسين تراه فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) و ثاني أكسيد الكربون و الماء .

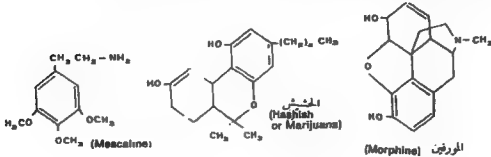
و تتحول البروتينات والدهون و الكربوهيدرات في سيتوبلازمها الي اسيتيل كوانزيم (أ) بتدخل الميتوكونديا و من هنا تدخل مجموعة الأميتات لدورة كريس و تحدث بها سلسلة من التغيرات بالمالامسة الأنزيمية المؤدية لنزع مجموعة كربوكسيل ( ثاني أكسيد الكربون) ويزال أزواج من الألكترولونات بالأنزيمات النازعة للهيدروجين ( ديهيدروجينيز) ثم تدخل المسلسلة التنفسية ( مجرى انتقال الألكترولونات) و الجهاز الرئيسي لتحويل الطاقة بالميتوكونديا و بالنهاية تتحد مع الأكسجين الجزيئي مكونة الماء .

### ١-٣-جسم جولجي (Golgi apparatus) :

وينتشر في سيتوبلازم الخلايا العصبية في اللافقاريات أو ينتشر بشكل شبكة محيطة بالنواة في سيتوبلازم الخلايا العصبية في الفقاريات .  
ويتركب من ليبيدات مقنعة (masked) متحدة مع البروتينات بطريقة لا تسمح لها بالظهور عند الكشف عن الليبيدات ( صبغة سودان الأسود) أما البروتين فيتكون من التيروسين و الجلوتاثيون مع مواد عديدة السكر و يعتبر المكان الوحيد لتخليق المواد عديدة السكر المعقدة والسكريات البروتينية (Complex polysaccharides & glyco proteins) ثم تهاجر منه لتكون الغلاف الخلوي و يحتوى تجويفه على أنزيمي :

- أنزيم ثيامين بيروفوسفاتيز (Thiamine pyrophosphatase)
- جليكوسيل ترانسفيريز (Glycosyl transferase) لتحويل الاوليوجوسكريدات إلى بروتينات سكرية (Glycoproteins) .
- وجودة بالخلايا العصبية يظهر نشاط واضح لأنزيمي الفوسفاتيز الحامض و الفوسفاتيز القلوي حيث تتكون الليبوسومات ( أماكن نشاط الأنزيمين ) في جهاز جولجي كما أن له علاقة بإفراز الحبيبات الملونة والحبيبات الدهنية بالخلايا العصبية وكذلك تكوين فيتامين ج .
- كما أنه يستقبل الريبوسومات المخلفة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية ثم منه إلى الميتوبلازم .

و يتأثر جسم جولجي بالسموم و الملوثات البيئية خاصة المبيدات فتحدث به تغيرات مورفولوجية فتدق ثم تختفي تدريجيا كما تختفي الحبيبات الإفرازية المصاحبة له أو ينتفخ كما في حالة التسمم بالمورفين وترتخي أجزاؤه وتتفتت . كذلك تؤثر السموم الفوسفورية و الأشعاع و الإثارة الكهربية على مورفولوجيته ونشاطه وتركيبه الكيماوي وسلوكه .



#### ١-٤- الحبيبات الصبغية (Pigments) :

وغالبا ما تكون الميلانين (Melaninc) وتعطى اللون البني القائم لها أما حبيبات الليبوكروم (Lipochrome) فتعطى لون أصفر. كذلك توجد حبيبات أخرى دهنية وجليكوجين .

#### ١-٥- لويغات عصبية (Neuro fibrila) :

وهي لويغات دقيقة تتقاطع في الميتوبلازم بينما تمتد بشكل حزم متوازية للمحور و بصورة خيوط دقيقة تمتد بجميع الاتجاهات بالخلية وبالمحور وبالتفرعات الشجرية وهي ذات أطوال وأقطار متفاوتة مختلفة. وتظهر نشاطها كخيوط دقيقة متداخلة في منطقة التل المحوري (axon hillock) ويرى أن لها دور في التوصيل العصبي والنشاط الغذائي للمحور وكذلك عمليات تخليق ومرور بعض المواد الهامة للمحور علاوة على حمل بعض الأنظمة الأنزيمية .

وتتأثر فيسيولوجيتها كثيرا بالسموم خاصة المبيدات فتتفكك وتختفي ولا يبقى منها إلا الموجود في المحور.

ويخرج من جسم الخلية نتوءات عديدة سيتوبلازمية وهي التفرعات الشجرية (Dendrites) وهي نتوءات كثيفة التفرع وقصيرة تتلقى النبضات وعادة ما تتصل بخلية أخرى لجمع المعطومات أو تتصل بالغدد والعضلات.

ويحاط جسم الخلية بالغراء العصبي (Neuroglia) وهي خلايا مدعمة (Supporting cells) ضرورية لبناء واستمرار العمليات العصبية. وتكون في صورة خلية جليال (Glial) أو نيوروجليال (Neuraglial) والتي تكون أكثر وفرة وعددا عن الخلايا العصبية (neurons) والفرق بين خلايا الجليال والخلية العصبية يكمن في الحقيقة في كونها لا توصل النبضات العصبية وتحفظ بمقدرتها على الانقسام الغير مباشر (Mitotic ability) ولها ثلاثة أنواع هي :

خلايا الأستروميسيت (Astrocytes) :

وهي توطد وترسخ التلامس بين الخلايا العصبية والنظام الدوري وبهذه الطريقة فهي تنظم البيئة الدقيقة للخلايا العصبية (Micro environment) كتقليل أو إزالة المواد المختلفة كما تصون تركيز أيونات البوتاسيوم خارج الخلايا.

خلايا أوليغودندروسيت (Oligodendrocytes):

و تنطوي و تحبس المحاور العصبية ( ألياف العصب ) للجهاز العصبي المركزي في مادة غنية بالليبيدات كالعلاف الميليني و الذي يعطى أو يمد صفة العزل الكهربى لها (Electric insulation).

خلايا المايكروجليا (Microglia) :

وتلعب دورها كخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) بالجهاز العصبي المركزي ومن هنا تزيل المكونات من البيئة المحيطة وتهدمها إذا ما كان ذلك ضروريا. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن يلتفت النظر وبصفة خاصة لآلية النقل العصبي (Neuronal transport mechanism) فبعض الكائنات الحية تستخدم هذه الآلية بهدف الوصول للجهاز العصبي المركزي من المعاحات المحيطة (Peripheral areas) وهو ما يفسر كيفما يقوم الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier: BBB) بالاعتراض ، فلا بد لهذه المواد الكيميائية من المواثمة أولا للنفاذ أو التخلل من نهايات العصب ، فتوكسين التيتانوس (Tetanus) قادر على ذلك حيث يؤدي لإضطراب آلية النقل المثبطة في النخاع الشوكي . كذلك يمكن للفيروس استخدام هذا الطريق في التخلل و النفاذية كما أن هذا النظام يستخدم في البحث لتتبع المسارات العصبية بالسماح للمواد الفلوروسنتية بالانتقال بالمحاور عند حقنها بالقرب من نهايات الخلايا المحركة بعد فترة من الوقت لازمة لانتقال هذه المادة.

## السموم والكيمويات والعقاقير المعيبة لتلف جسم الخلية

كقاعدة يكون جسم الخلية العصبية (Cell body :Soma : Perikaryon) مصاب عندما تتأثر وظائفها الحيوية وأساسا فهذه التأثيرات لا تختلف كثيرا عن التأثيرات التي تؤدي لفساد المحور العصبي .

و تأثيرات المواد السامة خلوية (Cytotoxic substances) على الوظائف الأساسية للخلية مثل وظائف تمثيل الطاقة وتخليق حمض الريبونيكليك (RNA) وتخليق البروتين و الأثران الأيوني (Tonic homeostasis) ربما تعبر عن نفسها و تظهر بنفس الطريقة في كل أنواع الخلايا:

- التحوصل (Vacuolization) .
- تحلل (Disintegration) بالاندوبلازم الشبكي.
- موت الخلية (Cell death) .

وهنا يملأ الفراغ المشغول بالخلايا العصبية الميتة موضعيا (المتكرزه) في خلايا المخ : بخلايا الأستروسيت المولدة (Proliferating)

ويجب التنويه هنا بأن تعاطي حيوانات التجارب للجلوتامات وبكميات غير فسيولوجية تؤدي أيضا لمرض الخلية العصبية (Neuropathy) .

فالجلوتامات كناقل عصبي تنبه التفرعات الشجرية (Dendrites) لبعض خلايا العصب و عليه فالتعاطي المزمن للجلوتامات يمكن وأن يسبب حالة لا أمتقطاب مزمن (Chronic depolarization) لغشاء جسم الخلية (Soma membrane) وفي النهاية يؤدي إلى اضطراب في الأثران الأيوني .



ويلاحظ أن التلف الأولي الحادث بجسم الخلية والتميز بالموت التقدمي (Dying forward) يعنى أن عمليات الفساد والبائدة من جسم الخلية وبعدها تكون عمليات فساد المحور من جسم الخلية وحتى تجاه نهايته أو تكون عمليات الفساد كظاهرة عكسية والمسماء بالموت الرجعي (Dying backward)

للمحور وهنا يبدأ الفساد من نهايته ثم تتقدم عمليات الفساد تجاه جسم الخلية وهو ما يحدث مع حمض الكاينيك (Kainic acid) والمستخدم كمادة طاردة لديدان الأمعاء كالإسكارس (anthelmintic).

وتعزى أمراض الخلية العصبية (Neuropathy) إلى أذى أو ضرر بجسم أو جسد الخلية العصبية (Cell body : Soma) حيث يعتمد جسم الخلية على الجلوكوز أساسا لطاقتها ولهذا فهي حساسة جدا لنقص الأكسجين: أنوكسيا (Anoxia) وحالات نقص السكر (Hypoglycemia).

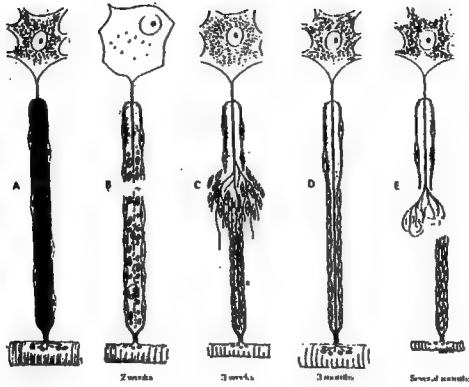
وتحدث الباربيتورات (Barbiturates) حث لنقص الأكسجين بالأنسجة العصبية : أنوكسيا (Anoxia) بالمخ خاصة في بعض المساحات الخاصة بقشرة المخ (Cerebral cortex) مثل الهيبوكامبوس (Hippocampus) والمخيخ (Cerebellum). أما التلف المستديم بالجهاز العصبي المركزي والذي يسببه الباربيتورات فهو نادر.

وكما سبق يعد جسم الخلية هو المكان الرئيسي لتخليق البروتين الضروري للوظائف الخلوية لكل الخلية بما فيها الذيل الطويل والزوائد الشجرية البروتولازمية المتفرعة والتي في مجموعها تحتوى على سيتوبلازم أكثر من الذى بجسم الخلية.

ويؤدى الانتفاخ الكبير المصاحب لبعض الأمراض العصبية والتي عادة ما تكون عند عقد رانفية (Ranvier) بخلايا شوان وقد تمثل نقطة عند التكفؤ عبر ذيل الخلية مما يؤدى لانتفاخ المنطقة التي تعلوها إلى زيادة حجم النوية وهى أول رد فعل لذيل الخلية .

كذلك يؤدى بتر ذيل الخلية (Axotomy) لزيادة حادة في تخليق حمض الريبونوكليك (RNA) الريبوسومي بالنوية ثم زيادة الريبوسومات الميتوكلازمية وتخليق البروتين الهيكلي بشكل رقم (٣-٣) .





شكل رقم (٣-٣) : التغيرات التي تحدث عند بتر ذيل الخلية

ومن أمثلة السموم المؤثرة على الخلية:

- ١- مركبات الزئبق العضوية (Organo mercury compounds):  
تؤدي مركبات الزئبق العضوية السامة إلى تأثير مباشر على جسم الخلية (Cell body) و الذي يمكن أن يسبب ميئوساً قد موضعياً في الريبوسومات وفي النهاية يقود إلى تحلل أجسام نيسل (Nissl's bodies) وهنا يخرّب تماماً جسم الخلية.  
ويؤدي التعرض لتركيزات منخفضة ولمدة طويلة (تعرض مزمن) لتغيير سيكولوجي فأكثر الخلايا تأثراً بمركبات الزئبق العضوية هي خلايا الإحساس

الموجودة بعدد الجذر الظهري للحبل الشوكي فتسبب إرتعاش خفيف و اضطراب في وظيفة الجهاز العصبي مع زيادة إفراز اللعاب وتشتت بالشبكة الإندوبلازمية الحسية وتحلل الكروموسومات (Chromatolysis) ووجود تأثيرات مبكرة بحسم الخلية لا يستبعد معه وجود تأثير مبدئي بالأجزاء الطرفية بذيل الخلية كما يقلل تخليق البروتين .

وتعد الخلايا الحبيبية بالمخ أكثر مقاومة لتأثير ميثيل الزئبق عليها من إحدث الأوكسيا (نقص الأكسجين بالأنسجة ) عن خلايا بيركنج ولكنها أكثر تعرض لإضطراب كلي و ميتابوليزمي للكربوهيدرات . ويعتقد أنها تؤثر على الخلية بحيث أن كل الخيط العصبي يبدأ من النهاية الطرفية البعيدة (Distal ending) حتى الجذور الشوكية ، كما تسبب ضمور القشرة المخية مما يؤدي لأضطراب حسي وثبات الحركة و إلتهاب المفاصل .

## ٢-قلويدات الفنكا (Vinka alkaloids):

وأهمها قلويد الفينكريستين ( Vincristin ) ولها أيضا فعل أو تأثير على الاستقرار الخلوي (Cytostatic action) . وتستخرج قلويدات الفنكا من نبات *Vinblastine vineristins* وتستخدم في علاج السرطان الدموي وتؤدي في نفس الوقت إلى أمراض عصبية كالتهاب الأعصاب الطرفية و إضطرابات حسية بالإحساس وضمور الأعصاب الحركية والعضلات مع تجمعات و تراكم من خيوط سيتوبلازم الخلية (Argeniphilic) وليس ذيلها و ذلك في الوحدات العصبية الخلفية بقاع المخ والحبل الشوكي وهذا التراكم للألياف محصور بالسيتوبلازم لجسم الخلية بينما لا تتأثر المحاور .

أما الكالويد فينكريستين (Vincristin) فيسبب ضرر بالألياف العصبية بالمحاور (Neurofibrils) وهو ما يوقف أو يسد عملية النقل بيلازما المحور (Exo plasmic transport) .

## ٣-إيمينو داي بروبيو نتريل (Imino dipropyo nitrile) :

يؤدي التعرض إلى إيمينو داي بروبيو نتريل إلى إثارة (Excitation) ومرض

الترينيج (Waltzing syndrome) لتلف ذبول خلايا قاع المخ والحبل الشوكي مع زيادة تركيز بروتين سيتوبلازم ذيل الخلية (Axo plasmic protein conc) وتليفه بينما لم يتمكن رصد زيادة في حمض الريبونوكليك (RNA) بالخلايا الأولية للنخاع الشوكي أو خلايا القرن البطني (Ventral horn cells)

#### ٤- أول أكسيد الكربون (Carbon mono oxide):

يؤدي التعرض المزمن لأول أكسيد الكربون إلى تلف مخي متأخر (Lasting brain damage) و الذي يغرى لتصلب (Sclerosis) بالأمسجة العصبية البيضاء (Leuko encephalopathy) .

#### ٥- حمض الكاينيك (Kainic acid):

يستخدم حمض الكاينيك كمادة طاردة لديدان الأمعاء كديدان الأسكارس *Anthel minitic* وهي مادة أكثر جهدا عن حمض الجلوتاميك لحث الأذى و الضرر بجسم الخلية في حيوانات التجارب.

#### ٦- المواد المسكنة المسببة لإستقرار الخلايا (Cytostatic (Adriamycin):

بالنسبة لتأثير المواد المؤدية للإستقرار الخلوي (Cytostatics) مثل الأدرياميسين فتأثيراتها تكون على جسم الخلية (Neurons) وذلك بإقتحام (Inter calating) حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وهو ما يشبط عملية تخليق حمض الريبونوكليك (RNA) وفي النهاية يشبط تخليق البروتين ، ويجب الأخذ في الإعتبار صعوبة وصول المركب إلى الجهاز العصبي المركزي .

#### ٧- الألومينيوم (Aluminum):

يسبب وجود الألومينيوم و متبقيات مركباته إلى إزالة التحبب (Degranulation) في الليفات العصبية (Neurofibrils) و التي أعتقد أنها منشأ لمرض ألزهايمر (AL zheimer) و مرض (Senil dementia) .

## الإستجابة العامة للخلايا العصبية (سمية التركيبية) (Structure toxicity)

تعرض الخلية العصبية للتخريب (Damage) سواء بالتلامس المباشر مع الكيماويات أو سواء بالتأثيرات الثانوية كتقص الأكسجين: أنوكسيا (Anoxia) حيث تنتفخ الخلية و النواة و يحدث تشقق بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة (Rough Endoplasmic Reticulum :RER) ونقص مستوى الحموضة بالميتوبلازم ونظام الأكسدة الأخرى وتخليق البروتين.

وتختلف درجة الإستجابة باختلاف التركيب ونوعها فالخلايا العصبية قليلة النشاط الحيوي اللاهوائي وذات التبدل الأيوني السريع من خلال الغشاء الخارجي كعضلة القلب تكون معرضة أثناء الأنوكسيا للاستقصاء السريع لنقص كفاءة الغشاء في حين خلايا الكبد المعرضة لرابع كلوريد الكربون يحدث فيها تغير بالشبكة الأندوبلازمية الخشنة ثم نقص في تخليق البروتين.

فالخلايا المثارة كهربيا وخلايا الكبد تقل بها سعة العمليات اللاهوائية ويزيد معدل إستهلاك الأكسجين لعشرة أضعاف خلايا الجليا وهذه الظروف الميتابولزمية تضع الخلية بموضع خطر أكثر من خلايا الجليا.

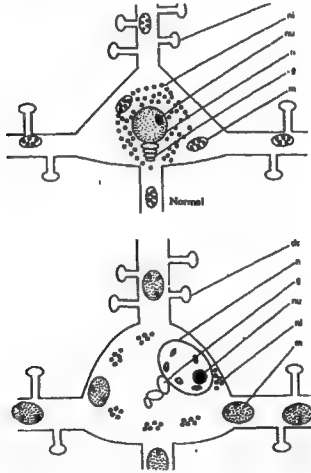
و الأنوكسيا (Anoxia) هي نقص الإمداد بالأكسجين (Oxygen deficiency) حيث يبدأ التلف بالخلايا العصبية بعد دقائق من توقف الدم للمخ وتموت بعضها قبل أن يحدث انقطاع كامل للإمداد بالأكسجين أو الجلوكوز.

والخلايا العصبية أكثر حساسية من خلايا الأوليغودندروسيت و التي بدورها أكثر حساسية من خلايا الأمستروسيت و هي أكثر حساسية من خلايا النيوروجليا (Neuroglia) الأخيرة أكثر من الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية .

وظاهرة الأنوكسيا: نقص إمداد الأكسجين لخلايا المخ تتميز إلى ثلاثة مراحل هي:

- أ-تلف المادة الرمادية من النوع (١-١) أنوكسيك أنوكسيا (Anoxic anoxia)
- وتمثل النقص الأولي للأكسجين لعدم كفاية الإمداد الدموي للمخ ( نقص معدل سريان الدم للمخ) لحدوث إعاقة مباشرة للتنفس نتيجة التعرض للسموم

و الملوثات البيئية المسببة لشلل العضلات العصبية العضلية أي عند مراكز اتصال العضلات بنهايات الأعصاب فتؤدي لموت بعض الخلايا العصبية دون المساس بمسريان الدم للمخ كما يحدث مع مركب (O.tubocurarine) فإذا إستعيد التنفس قبل هبوط ضغط القلب للدم تموت الخلايا دون موت الكائن . أو يكون النقص الأولي للأكسجين نتيجة نقص في سعة حمل الدم للأكسجين وهو ما يحدث عند إتحاد أول أكسيد الكربون مع الهيموجلوبين وتكوين كربوكسي هيموجلوبين (Carboxy heamoglobin) ، شكل رقم (٤-٣) .

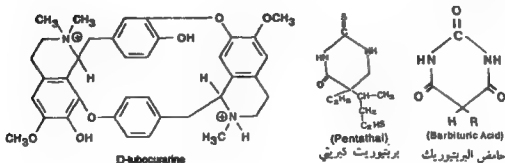


شكل رقم (٤-٣) : التغيرات الأوكسية في الخلية العصبية

جدول رقم (١-٣): المخططات التركيبية والعمليات التشغيلية المقترحة بالمسوم والمكونات البيئية.

[illegible]

فينخفض مستوى الأكسجين: أنوكسيا و هنا يبدى الجهاز العصبي المركزي مقاومة للتخريب خاصة عندما يكون الجهاز الدوري طبيعيا ويكون التخريب الحادث بمنطقة الهيوكامبيس مع فقدان الوحدات العصبية بعد ساعات من الغيبوبة كالتسمم بالباربيتورات وهنا لا يصاحب الإفاقة عيب بالجهاز العصبي إلا في حالات نادرة عندما تستمر الغيبوبة عدة أيام و ذلك لحدوث تغيرات أنوكسية بالمادة الرمادية ( الخلايا العصبية و الأسيتوسيت ) مع موت خلايا القشرة وتلف منطقة الهيوكامبيس ( H I ) وفقد خلايا بيركنج ( Purkinje cells )



(O-tubocurarine) أنوكيورارين

(Barbiturates) باربيتورات

و تؤدي النيتريتات (Nitrites) خاصة الموجودة في مياه الآبار الملوثة حيث يتحد الهيموجلوبين ويكون ميثا هيموجلوبين (Methymohemoglobine) و هو ما يحدث في الرحم فيؤثر على تكون و تطور الجنين .

ب-تلف من النوع ب: سيتوتوكسيك أنوكسيا (Cytotoxic anoxia) :  
وتنتج أثناء حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي في نفس الوقت يكون معدل سريان الدم وكمية أو سعة الأكسجين المحملة به غير كافية، أي تنتج

من تتداخل الهدم بالخلاية وعرقلة العمليات الحيوية مع قدر كافي من الأكسجين في التغذية الدموية أو لنقص الجلوكوز بالدم : هيبوجليسميا (Hypoglycemia) لزيادة الأنسولين بالدم أو لوجود مواد مثبطة قرب عدة مناطق بالمخ ( كالتسمم بالسيانيد و الأزيد و الداي نيتروفيول ) حيث تعد النواة أكثر مكونات الخلية العصبية تأثرا بهذه السموم وقد يحدث اضطراب أو خلل بالمحور العصبي (Axon) والتفرعات الشجرية (Dendrites) ولكن يبقى جسم الخلية دون أن يتأثر بالضرر.

أما في حالة تأثر الخلية العصبية بالضرر نتيجة نقص الإمداد بالأكسجين و الذي يحدث على مرحلتين:

أ- تغيرات بالميتوبلازم و زيادة درجة الحموضة و إنتفاخ بالليسوسوم (Lysosomes) ثم بالميتوكوندريا ثم بجهاز جولجي قبل أي حدوث ضرر بالنواة نفسها مع إنكماش الميتوبلازم و إختفاء مادة أجسام نيسل (Nissels bodies) وهي الخيوط الإندوبلازمية والحبيبات الصغيرة المحتوية على حمض الريبونوكليك (RNA)

ب- إختفاء الصفات المميزة للنواة أي يحدث تخريب في مجموعة الخلايا الهرمية الخارجية (Extra pyramidal cells) وخلايا (Caudata nucleus : CN) و خلايا (Putamen) بدون تأثر الدورة الدموية أو تدمير القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) عقب الأوكسيا بسبب تفاعلات ذاتية عقب كل غيبوية ويعد الشفاء من التسمم يحدث تغيرات في السلوك وعدم التركيز و اختلاط الأمور ببعضها وضعف الذاكرة و اضطراب عصبي وشلل رعاش وعدم توافق حركي ثم يحدث الموت خلال أسابيع .

وعليه فحدوث أي تأثيرات ضارة بخلايا الجهاز العصبي المركزي مؤدية لموتها و التي لا يمكن إصلاحها فهي لا تعوض أو تنقسم أو تصلح أو يحدث إحلال بغيرها ولكن يمكن أن تعوض بخلايا مساحة أخرى لها نفس الوظيفة .

وعند تدمير القشرة المخية الخارجية مع عدم تأثر خلايا المخ الداخلية ( التغير للحالة الأسفنجية ) فينزع المليون و السذي لا يتأثر في الألياف الصغيرة الرائقة للأعمدة مع عدم تأثر المحاور.



**التسمم بالمسيانيد ( Cyanide poisoning ) :**  
يؤثر السيانيد على المادة الرمادية بالمخ و الهيبوكامبيس ( H 1 ) والقشرة  
الداخلية للمخ وتلف القشرة الخارجية له والمادة البيضاء وخاصة ( Corpus  
collagen )  
كما يعوق السيانيد أنزيم السيتوكروم أكسيداز ( Cytochrome Oxidase ) و  
يثبطه فيسبب تسمم خلوي أنوكسمي ( Cytotoxic anoxia ) لنقص الأكسجين  
وهبوط في الضغط لتأثيره على القلب وهنا ينخفض تركيز الأنزيم بالمادة  
البيضاء . كما تظهر له سمية متأخرة ( Delayed toxicity ) مما يوحي بأنه تحت  
ظروف تمكنه من أحداث أنوكسيا.

**التسمم بالأزيد ( Azide poisoning ) :**  
يؤدي التسمم بمركبات الأزيد لحدوث تغيرات وتأثيرات سامة متماثلة  
لمثلها في حالة التسمم بالمسيانيد خاصة إعاقه وتثبيط إنزيم السيتوكروم  
أكسيداز ولكن يزيد نمط التلف تعقيدا بهبوط في الضغط والقلب.

**التسمم بثالث كلوريد النيتروجين ( Nitrogen tri chloride poisoning ) :**  
يسبب التسمم بثالث كلوريد النيتروجين هوسيريا وتتم عملية التسمم  
نتيجة تكون مادة ميثونين سلفوكسيمين بالجسم مع تغيرات بالهيبوكامبيس  
( Hippocampus ) ولكن دون تأثير خلايا الطبقة الهرمية ( Pyramidal layer cells ) أو  
خلايا منطقة ( Fascia dentate : D ) وتلف الألياف الموصلة القصيرة و التي  
تربط الأعمدة القشرية ولكن لا تحدث تلف بخلايا الجlia ولم يعرف ما إذا  
كان التلف هو تأثير أولى للمركب نتيجة التشنجات المتكررة .

**ج - تلف من النوع ( - إ ج ) : إسكميك أنوكسيا ( Ischaemic anoxia ) :**  
ويحدث هذا النوع من التلف نتيجة نقص الدم الشرياني اللازم لتغذية المخ  
إلى مستوي أقل من المستوى المطلوب مما يؤدي لركود الدم بالمخ وعدم  
كفاية الإمداد في نفس الوقت تتراكم المواد الناتجة من عمليات التمثيل الحيوية  
كحمض اللاكتيك و الامونيا والفوسفات غير العضوية وهنا يتوقف القلب  
وتتضمن طورين من التغيرات:

١. طور التغيرات الأولية: عرقلة الإستفادة من الجلوكوز وتخليق البروتين والأدينوسين تراهى فوسفات :  
 ١-١- و هنا يكون التأثير على نفاذية غشاء الخلية فيزداد أو يقل الأدينوسين تراهى فوسفات مع زيادة تحول الجلوكوز لطاقة ونقص تحول النشا المخزن .
- ٢-١- فقد نشاط الأنزيمات المؤكسدة لتغير حموضة الميتوبلازم فيقل نشاط مضخة الصوديوم وتنفتح الخلية لأحتفاظها بالماء كذلك الليوسومات و الميتوكوندريا وتتسع الشبكة الإندوبلازمية الخشنة .
- ٣-١- زيادة اللاكتات بداخلها وتنخفض الحموضة فينكور كروماتين النواة وقد حبيبات الميتوكوندريا فيقل نشاط انزيماتها.

## ٢. طور التغيرات الثانوية :

- ٢-٢- إنكماش الميتوبلازم
- ٢-٢- إختفاء مادة نيميل
- ٣-٢- زيادة سمك النواة وقد تفاصيلها
- ٤-٢- حرجة حموضة قوية أثناء الأفاقة من الأنوكسيا ( فيتحول أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) من الحامضي أثناء المراحل الأولى للأنوكسيا إلى القاعدي أثناء المراحل الأخيرة وهو ما يفسر سر إختفاء حبيبات نسل فالشمبكة الأندوبلازمية يحتوى على حبيبات دقيقة تحتوى على حمضى الديزوكسي نيوكليك و الريبونيوكليك .
- وبصفة عامة يمكن القول أن العوامل الأربعة التالية تؤثر على عملية الإختناق :
- ١- إنقباض الشعبيات الهوائية التي تقوم بدخول الهواء للرئتين حيث كانت العامل الرئيسى لموت قحط التجربة .
- ٢- إنخفاض ضغط الدم
- ٣- إيقاف عمل الحجاب الحاجز لتوقف الإتصال العصبي العضلي حيث كانت هي العامل الأساسي لإختناق أرناب التجربة .
- ٤- توقف مراكز التنفس بالمخ (Respiratory centers) فهي العامل الأساسي المؤدى لموت القردة بالتجارب . وكل هذا يشير لأهمية عملية التنفس الصناعى كأسعاف أولي لعلاج التسمم .

وتنشأ الإستجابة العصبية الحادة للأوكسميا (Acute neuronal response):  
لقلة الأكسجين (Hypoxia) رغم مقاومة خلايا الأسنوسيت فيتورم المخ (أسنقاء) وتورم هذا النوع من الخلايا يكون بمثابة أستجابة سريعة لقلّة الأكسجين فيتراكم حمض اللاكتيك و الأمونيا والفوسفات الغير عضوية لتتابع زيادة حموضة الدم نتيجة التحلل الهوائي للجلكوز داخل الخلايا بمعدّوى أكثر من خارجها .

كما تتورم خلايا الأوليغودندروسيت وتمتلئ بالسائل نتيجة وجود معدّوى سام من التراى إيثيلين كما يتراكم السائل بين الحلقات فتتفصل بين الغطاء الخارجي من المحور العصبي فتفسد المادة الأسفنجية (Sponge degeneration)

وتنشأ الإستجابة العصبية المزمنة للأوكسميا (Chronic neuronal response):  
نتيجة حدوث تغيرات بطيئة في هيكل الليفة كإستجابة للتعرض المزمن حتّى تتكون ميكرومينوبولز (Microminopols) بقطر ٤-٨ أنجستروم ويوجد بكثرة في الخلايا العصبية وخلايا الجليا وربما تكون وظيفتها توصيل المواد لذيل و زوائد الخلية (فعند تعريض مرضى الليوكيميا لكلورات الفينكا أعطت نفس الأعراض) .

و العلاقة بين هذه التغيرات وتدهور وظائف الخلية ليست معروفة فمن المرجح أن تلف عضيات الميتوبلازم القوية يكون بسبب نقص تخليق البروتين أو إعاقة توصيل المواد الهامة لنهايات ذيول الخلايا والجهاز العصبي الطرفي .

## ٢-محور الخلية (Axon : neurites) :

وهو أسطوانة سيتوبلازمية لإحدى التفرعات الشجرية الخارجية من جسم الخلية ويتميز بقطرة الثابت ويبلغ طوله حوالي متر و ينتهي بتفرعات جانبية وطرفية كثيفة (Collaterals) معطية بذلك توصيل جيد مع الخلايا المستقبلية ولذا تنتفخ نهاياتها بشكل صفحة شبكية ( Synaptic platelet ) تتقلل النبضات : السيلات العصبية بصورتها الأصلية ( الأشارات الكهربائية) بطول الخلية لتفرعات شجرية لخلية أخرى أو ليفة عضلية أو غدة .

ويمكن أن تهجر أنزيمات و بروتينات أخرى من جسد الخلية (Soma) بالنقل المحوري في نفس الاتجاه (Anterograde : Axonal transport) وذلك خلال بلازما المحور (Axoplasm) إلى نهايات العصب . أما النقل في الاتجاه المضاد (Retrograde) فهو محتمل حدوثه أيضا ويعد اضطراب النقل المحوري بواسطة مركب ميثيل-ن-بيوتيل كينون أو بمركب ٢ وه هكساديون هو ما يضعف سلامة وظيفة الخلية العصبية (Impairs the functional integrity) .

### السموم والملوثات البيئية والعقاقير المسببة لتلف محور الخلية

: (Axonopathy)

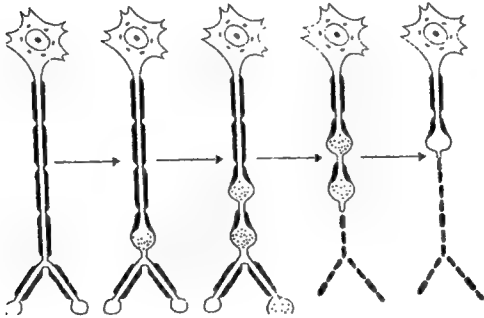
تكون التأثيرات السامة على محور الخلية العصبية خاصة في الجهاز العصبي المحيطي (الطرفي) هي أغلب الأنماط العامة للسمية العصبية . وأغلب المواد التي درست وكتافة في هذا الصدد كلها مواد تسبب فساد محوري (Axon degeneration) في المحاور البعيدة (Distal axons) للجهاز العصبي المركزي و المحيطي وهو ما يسمى بالإعتلال المحوري البعيد المركزي و المحيطي (Centriperipheral distal axonopathy).

والآلية البيوكيميائية للتأثيرات السامة لهذه المواد غير معلومة بالضبط فالتأثير النهائي يكفيء قطع العصب (nerve cutting) وهو ما يسمى بتلف أو فساد واليريان (Wallerian degeneration) حيث يلاحظ كل من النهايتين عند القطع واضحة ومنتخة ميكروسكوبيا كما لو كان قطعاً طبيعياً أو كيميائياً ثم تبدأ النهايات في الدخول في التغيرات الفسادية لتفاعل المييلين بين العقد وفي النهاية يتحطما ويتلفا معا مسح ما تبقى من المحور بعملية الإلتهاام (Phagocytosis) ونجد أن جسم الخلية و الذي دخل محورها في تغيرات عنيفة كروماتوليئية (Chromatolytic) بينما تنقلص التفرعات الشجرية (shrink) .

و تتجمع خلايا شوان كاستجابة لجسم الخلية للضرر في المحور في تجمعات ويحدث إزالة للمييلين وزيادة في النشاط التخليقي بجسم الخلية مع انتفاخ وأذابة (dissolution) لأجسام نسل وحركة النوية تجاه غشاء الخلية (تحلل كروماتوليئي) و التي تشير بتخليق بلازما جديده بالمحور حيث تنقل العناصر المخلقة بطول المحور .

وتقسم الكيماويات التي تحس مرض محور الخلية البعيد إلى قسمين:

- ١-مرض محور الخلية والنتاج عن التعرض لمركب أورثو-كريزول فوسفات و الذي يظهر ندب (focal) أو عديد من الندب المتراكمة بالإندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum : SER) قبل فساد المحور البعيد.
  - ٢-انتفاخ المحور لتراكم الخيوط (filament) نتيجة التعرض لثنائي كبريتيد الكربون و الأكريلاميد و الهكسان العادي وهنا يجب التنويه بأن هذه الخيوط تنتقل بإنتقال محوري بطيء وبالإندوبلازم الشبكي بواسطة نقل محوري سريع . أما الفساد الذي يبدأ بعيدا ( Distally ) والمعروف باسم الموت الخلفي (Dying back) و هو الذي يمتد إلى جسم الخلية شكل رقم (٣-٥) .
- والعديد من التوكسينات المحورية تؤدي لعدم انتظام إنتاج الطاقة الخلوية وهو السبب الرئيسي في السمية .



شكل رقم (٣-٥) : فساد المحور من الخلف (Dying back Axon Degeneration)

ويتميز المرض المحوري لمحور الخلية كما سبق إلى:

أ-مرض محوري بعيد (Distal Axonopathy) :

وهو أما ناجم عن تلف مباشر للخيوط العصبية (Neuro filaments) مع الأجزاء المعرضة لوقت طويل أي الأجزاء البعيدة بطول المحاور والتي تتأثر في البداية . أو ناجم تأخر النقل المحوري للخيوط العصبية حتى أن الجزء البعيد من المحور لا يمد بكفاءة .

ب-مرض محوري قريب (Proximal Axonopathy) :

و احدي أشكال هذا المرض ينتج من التعرض لمركب : بتيلا و بتيلا-ايمينو داي بروبيو نتريل (B,B-Imino di propyo nitrile : IDPN) و التي غالبا ما تستخدم في بعض الأحيان كنموذج لإظهار مرض الخلية الحركي بالحيوانات (Motor neuron disease) حيث يكون تأثيرها الأولى تأخير النقل المحوري للخيوط العصبية للجزء القريب من المحور فينتسخ هذا الجزء ويضمحل (Atrophy) الجزء البعيد المحور .

و كثير من السموم و الملوثات البيئية & Environmental toxicants ( pollutants) تؤثر على محور الخلية ولهذا تسمى بالسموم المحورية (Axonic poisons) مثل مركب الددت (DDT) و العديد من مأكثاته (Analogues) و هو مبيد كلوريني عضوي (Chlorinated hydrocarbon) ، شكل رقم (٣-٦) وكذلك البييرثرويدات (Pyrethroids) والمؤدية لإثارة محور الخلية (Excitation) الحامل للرسائل (Carrying messages) في صورة نبضات كهربية (سيالات عصبية : Nerve impulses) لوجود اختلاف في الجهد الكهربي (Electric potential) بين داخل وخارج الغشاء المحدد لمحور الخلية العصبية .

ويمكن نتيج تأثير عدد كبير من الكيماويات السامة المؤدية لأمراض المحور البعيد (Distal axonopathies) أو بالغلاف المييليني للمحور (Myelino pathies) كذلك جسم الخلية (Neuropathies) باستخدام الطريقة التي تفحص فقط مكانين وهما: النخاع المستطيل (Medulla oblongata) و العصب (Tibia) وهنا تستخدم تقنية خاصة لتثبيت النسيج (Tissue fixation) وبصبغات مناسبة.

كما يمكن استخدام تقنيات بيوكيميائية لتقدير أسرات الكولسترول في البلازما أو إنفراد مستويات من أنزيم بيتا -جليكوريديز و أنزيم بيتا-



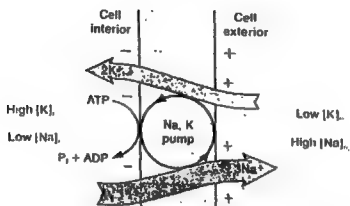
جلاكوسيديز وهما مميزات لفساد والليبرين (Wallerian degeneration) كذلك قياس مستوى أنزيم الكولين أستيريز بالبلازما وكرات الدم الحمراء والمخ لمعرفة نسبة التثبيط خاصة مع السموم أو المبيدات المثبطة لها كالمبيدات الفوسفورية والكرباماتية العضوية .

و إذا أمكن توصيل داخل الغشاء بخارجة بموصل جيد فإن تيار سوف ينساب و حجم هذا الجهد سوف يختلف بعض الشيء ولكن ٧٠ ملليمولت وهي القيمة العامة و بالتالي يمكن القول أن غشاء الخلية مستقطب (Polarized) وهذا الاستقطاب أو الاختلاف في تركيز الأيونات بالداخل ( حيث تركيز أيونات البوتاسيوم أعلى بالداخل عن الخارج ) والخارج ( حيث تركيز أيونات الصوديوم والكلور أعلى عن الداخل )

فالنبيضات (Impulses) أو السيال العصبي الذي ينقله المحور عندما تتكلم الخلية العصبية للخلية المجاورة لها فإنها تأخذ شكل العكسية المؤقتة للقطبية فإذا وضع الكترود بالمحور وسجل الداخل والخارج في وضع الراحة نجده يسجل ٧٠ ملليمولت وعند مرور السيال يكون الغشاء غير مستقطب أي انخفاض الجهد للصفر وهنا تحتاج لحدوث استقطاب عكسي قليل مع الجهد الوصل إلى ١٠ ملليمولت مع سالبية خارج الغشاء وفي وقت قصير (١ مللي ثانية) فإن الجهد في طور الراحة (Rested phase) و الذي يأخذ شكل موجة لا استقطاب (Depolarization) بسبب نفاذية الصوديوم لداخل المحور (والتي يبلغ تركيزه عشرة أمثال تركيزه بالخارج) فتسبب إيجابيته فلذا كانت بوابة الصوديوم (Na-gate) تفتح سريعاً حيث يتدفق الصوديوم بتركيز متدرج وبعد ١ مللي ثانية تغلق بوابات الصوديوم مرة أخرى بشدة وتسمى بظاهرة (Sodium inactivation) وبعد فترة قصيرة يظهر الغشاء زيادة في نفاذية البوتاسيوم وهنا ينخفض تركيزه في الاتجاه العكسي فيزداد تركيزه ويعاد التركيز المتدرج بين داخل وخارج الخلية وتسمى عملية حركة أيونات الصوديوم والبوتاسيوم بمضخة الصوديوم - بوتاسيوم (Na-K pump) حيث تحتاج لطاقة لرفع الصوديوم لخارج العصب و رقع البوتاسيوم لداخل العصب وكلاهما ضد التدرج في التركيز (Gradient against concentration) وتتميز هذه المضخة بملازمتها في



العمل لأنزيم (Na-activated ATP-ase) لكسر جزيء الأدينوسين ثراى فوسفات (ATP) و توجد فقط في الأغشية المثارة ن شكل رقم (٧-٣) .

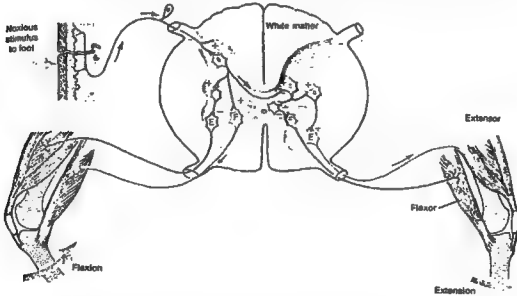


شكل رقم (٧-٣): المشاركة المباشرة والغير مباشر لمضخة الصوديوم  
 في جهد الراحة ( فلكون نسبة القهال ٣ صوديوم : ٢ بوتاسيوم  
 لتساهم المضخة مباشرة في جهد الراحة بإزالة الشحنة الموجبة  
 من داخل الخلية و لذلك تركيز البوتاسيوم العالي الداخلي فإن  
 المضخة تسهم و بطريقة غير مباشرة في جهد الراحة )

و الاختبار الأكثر تخصصا و المنفذ لمتل هذه المجموعة من الكيماويات  
 السامة كالمبيدات الهيدروكربونية العضوية كالذد (DDT) وكذلك السموم  
 الطبيعية النباتية كالبيريثرويدات ( Botanical poisons : Pyrethroids ) هي قياس  
 الناقل المنبه لأنزيم أدينيلات سيكليز ( Adenylat cyclase ) وكذلك أنزيم - ( Na/k  
 ATP-ase) فهي اختبارات خاصة جدا بالمواد السامة المؤثرة على وظيفة  
 المستقبل (Receptor function) وكذلك تثبيط أنزيم الكولين أستيريز ( كما في  
 حالة السموم الفوسفورية العضوية و السموم الكارباماتية العضوية) فالذد و  
 البيريثرويدات تؤثر على توصيل النبض ويمكن دراسة ذلك التأثير بالتقنيات  
 الأليكتروفسيولوجية (Electro physiological techniques) .

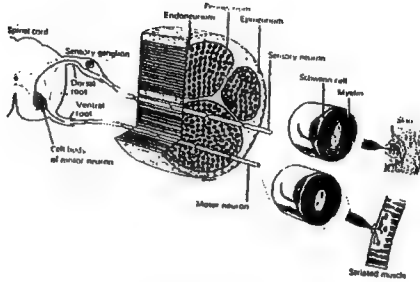
## التغيرات في الصفات التوصيلية نتيجة التلف التركيبي (Structure damage)

يمثل الشكل التخطيطي التالي رقم (٨-٣) خلية عصبية محركة (Motor neuron) حيث يمثل المحور العصبي والمتصل بالعضلة و خلية حسية (Sensory neuron) في حين يجرى محور الليفة الحسية الموردة (Afferent) من الخلية أو العضلة للجهاز العصبي المركزي فهذه الألياف الطولية ( محاور الخلايا العصبية ) حساسة للعديد من المواد الكيميائية والسموم والملوثات البيئية و التي تكون نشطة بطرق بيوكيميائية عديدة ولكن الصفة العامة المميزة للتسمم بها هي تأثير النقل المحوري (Axon transport) ، شكل رقم (٩-٣) .



شكل رقم (٨-٣) : رسم تخطيطي يوضح نوعي الخلايا العصبية الطرفية

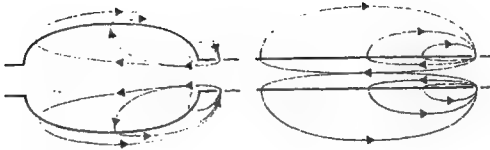
(Peripheral neurons) والخلايا العصبية الحسية (Sensory) (والتي تنقل معلومات الإحساس من الخلية أو العضلات والخلايا العصبية المحركة (motor) و التي تنقل المعلومات إلى العضلات الهيكلية ) ويلاحظ أن جسم نوعي الخلايا يكون في العقد الشوكية (Spinal ganglion) والحبل الشوكي (Spinal cord) على الترتيب .



شكل رقم (٣-٩): الألياف الحسية و الحركية بعصب طرفي

#### التلف التركيبي للمحور (Structure damage) :

إن التلف في الألياف العصبية سواء كان ميكانيكي أو كيميائي الأصل فغالبا ما يصاحب بانتفاخ وتقلص الليفة (Fiber swelling or constriction) وبالأخذ في الاعتبار المعرفة الطبيعية الحيوية يمكن الفرض بأن هناك تشوهات (Deformations) ربما تنتضج من الاضطرابات في توصيل النبضات كانهفاض في معدل التوصيل أو وقف أو مدد كلي لجهد الفعل ويفرض ذلك أثناء تطوّر انتفاخ المحور وأنه لا توجد تغييرات أساسية حادة في تركيب الغشاء فإن وقف النبض يمكن شرحه كما يلي بالشكل رقم (٣-١٠) :



**شكل رقم (٣-١٠) : تولد جهد الفعل (action potential conduction) بواسطة الدوائر الموضعية للتيار (Local current circuits)**

فعلى اليسار بالشكل السابق تظهر أهم ظاهرة كهربية حادثة بينما جهد الفعل يصل حيث يظهر المحور جهد فعل على اليسار و تمثل الفتحة بالغشاء قنوات الأيونات و التي من خلالها تتحرك أيونات الصوديوم و الكالسيوم ، فحركة الأيونات تسبب تيار دائري موضعي يتطور حول المساحة النشطة وهذا التيار سوف يزيل استقطاب الغشاء الذي مازال غير نشط ولهذا فأي جهد فعل يمكن وأن يظهر كثيرا وهذا سبب كون جهد الفعل غالبا ما يشير إلى ظاهرة انتشار ذاتية (Self-propagating phenomena) .

أما في الجانب الأيمن من الشكل فيظهر التنبيه الحادث في المحور المنتفخ وتغطي للتيارات الدائرية الموضعية أكبر مساحة ممكنة من الغشاء وبالتالي فإن كثافة التيار سوف تقل طالما أن عدم الاستقطاب المتولد يكون موضعي والخفض في عدم الاستقطاب يمكن أخذه في الاعتبار بأن الحد الحرج ليس طويلا وهذا في حالة ما إذا سبب الانتفاخ وقف أو سد التوصيل.

أما إذا لم يحدث وقف للتوصيل فإن توصيل متأخر سوف يلاحظ وهذا التأخر يكون قائم كما يلي:

فإذا كان الغشاء رقيق جدا ويفصل طبقتي مائتين موصلين و بسمه معقولة ( حوالي ١ ميكروفرات (MF/سم<sup>2</sup>) و أي تيار يمر خلال الغشاء لا تصرف (Discharge) لهذه السعة وهو ما يأخذ وقت .

ويلاحظ أن الغشاء يأخذ وقت لكي يزال عدم استقطابيته وهي في حالة الانتفاخ عن المساحة الغير منتفخة وهذا هو لماذا عند الإنتفاخ فان جهد الفعل يكون متأرجح (hesitate) للحظة .

وهناك ظاهرة أخرى و التي ربما تحدث عند الانتفاخ وهي الانعكاس (Reflection) أو ما يسمى بالتكرار (Repetitive) فيعد تنبيه الخلية المستمر لإنتاج جهد الفعل لفترة من الوقت نجدها تستمر في الاتجاه الخاطئ و التأخر الناتج عن الانتفاخ ربما يكون كبير فالغشاء و الذي يصبح منعكس (Refractory) نتيجة مرور جهد الفعل يأخذ وقت كافى ليصبح متأرجح مرة أخرى وهنا يصل مرة أخرى لقيمة الحد الحرج بواسطة تيار الاستقطاب والذي مازال موجود وطالما أن جهد الاستقطاب سوف يعود للخلف في الاتجاه الذي أتى منه ( الانعكاس).

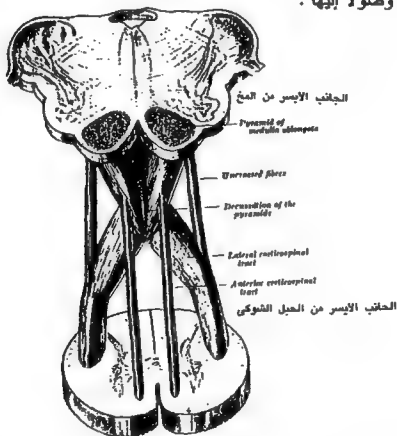
ويجب التنويه بان عدم الانتظام في التوصيل إلى هذا الحد يعطى الصورة لظاهرة مماثلة في القلب وطالما نضع ذلك في ذهننا بان السابق يتضمن خلية واحدة فقط بينما القلب يعامل كنسيج كامل.

والتيارات الدائرية الموضعية لها أهميتها القصوى في التقنيات الأليكتروفسيولوجية المناقصة وهذه التقنيات يمكن استخدامها لتقدير التلف الناجم عن التسمم بالسموم العصبية بالحيوان وبالبشر.

وربما من المحتمل أن تكون هناك مسارات أخرى يكون فيها الإنحراف بالجهاز التوصيلي للخلايا العصبية المتضمنة لإضطرابات في النقل و التي ربما تتطور ، وبعد كل هذا يفترض أن تركيب الغشاء لا يتغير بالسموم العصبية فتقنوات الأيون طالما تكون جزء من الغشاء يحتاج إلى إحلال منتظم (Regular replacement). فالتغيرات في تركيب قنوات الأيون بالغشاء يعتقد أنها تسبب إضطرابات في التوصيل وهو ما يماثل كلا العمليات الحادثة و تأثيرات كثيرة متخصصة يعتقد أنها بتأثير المواد المؤثرة على الألياف الحسية أولا ثم تخريب وتلف الألياف الحركية فقط في المراحل الأخيرة.

فعقب ظهور سمية المضاد الحيوي للأكروام دوكسوروبيسين (Doxorubicin)

على العقد الحسية ربما تفقد وظيفتها تماما بينما الخلايا المحركة مازالت سليمة (تأثير حركية: كينيكتية السم) ويعد هذا تتركز العقد الحسية خارج الحبل الشوكي ، شكل رقم (٣-١١) بينما تتركز الخلايا الحركية في القرن البطني بالحبل الشوكي (Ventral horn) ولهذا يعتقد أن الخلايا الحسية أكثر الخلايا وصولا إليها .



شكل رقم (٣-١١) : رسم يوضح اتصال الجانب الأيسر من المخ بالجانب الأيمن من الحبل الشوكي واتصال الجانب الأيمن من المخ بالجانب الأيسر من الحبل الشوكي (حيث تعبر أغلب الألياف العصبية الحركية إلى الجانب الآخر عدا عدد قليل منها يبقى في نفس الجانب)

والمواد الكيماوية التي لها تأثير عكسي تماما ( أي أنها تخرب وتكثف الخلايا الحركية أولا ثم الخلايا الحسية) و المسماة بظاهرة المرض العصبي المتأخر (Delayed neuropathy) و الذي يحدث بالسموم الفوسفاتية العضوية وربما أثناء التسمم المستمر يتطور الانتفاخ ويكون من المحتمل حدوث ظاهرة (Cross talk) وهي ظاهرة تنبيه محور نشط لمحور آخر متأخر له نتيجة التيارات الدائرية الموضعية فتحت الظروف العادية فإن التيارات الدائرية الموضعية تكون موجودة ولكن ترتب (rigid) المحاور و تأثيرها المنعزل بالغلاف الميليني يمنع هذه التيارات من تنبيهها للمحاور المجاورة .

ومن أمثلة السموم و الملوثات البيئية والمواد الكيميائية السامة له ما يلي :

١-أكريلاميد : وهي إحدى مواد الصناعة الخام والمتعرض لها الكثير خاصة العمال العاملين في مصانع تخليقها أو نواتجها الثانوية .

٢-إيسونيازيد: وهو مضاد بكتيري شائع الاستخدام لمرض السل (Tuberculosis) .

٣-هكسابيون: و يعد كمثال للمخيمات العضوية كالهكسان العادي ويتعرض له كثيرا من العاملين بالمعامل ومصانع الكيماويات و البتروكيماويات .

٤-بيتا-إيمينوبروبونتريل ( $\beta$ -IDPN) : وهي إحدى المواد الخام في صناعة الألياف البلاستيكية

٥-الكالويدات الفينكا: خاصة الكالويد فينرستين (Vineristin) والكالويد فينبلاستين (Vinblastine) وكلاهما يستخدم لوقف النشاط البيولوجي للخلاية (Cytostatics) .





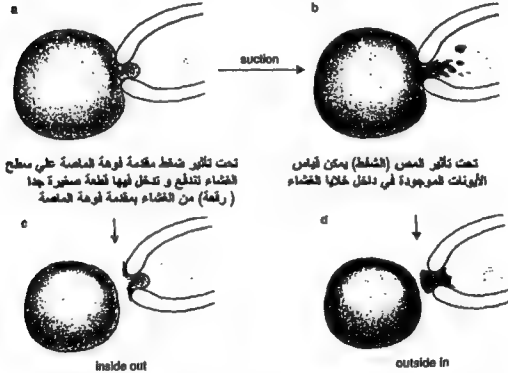
## الباب الرابع

السموم و الملوثات البيئية المؤثرة على  
قنوات الأيونات



## المعوم المؤثرة مباشرة على قنوات الأيون (Ion-Channels) :

ينتج جهد الفعل (Action potential) كنتيجة لوجود قنوات الأيون ذات الجهد المتأثر (Potential excitable ion canal) في الغشاء العصبي ، وإذا ما أخذنا في الاعتبار نوعي قنوات الأيون بالمحاور العصبية والمسامة بقنوات أيون الصوديوم والبوتاسيوم وهي أغشية بروتينية متخصصة تتشأ (Protrude) خلال الغشاء في حين لدينا تم شرح وجود هذه القنوات بما يسمى بطريقة (Voltage-clamp) ( و يتم شرحها حديثا بما يسمى بطريقة (Patch clamp method) والموضحة بالشكل رقم (١-٤) التالي حيث تبني هذه الطريقة على ظاهرة أن نقطة الخاصة الشعرية للزجاج تظل ملاصقة للغشاء .



تحت تأثير ضغط مضخة فوهة الماصة على سطح الغشاء تتقلع وتدخل فيها قطعة صغيرة جدا (رقعة) من الغشاء بمقمة فوهة الماصة

تحت تأثير المص (الشط) يمكن قلع الأيونات الموجودة في داخل خلايا الغشاء

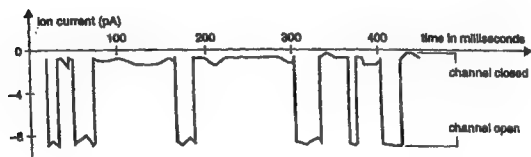
inside out

outside in

### شكل رقم (١-٤): طريقة ملازم الرقعة (Patch clamp method)

والتي تتضمن ضغط ماصة دقيقة نظيفة في مجاهدة الخلية حتى تتكون سدادة محكمة (giga-seal) بين الجدار الزجاجي وغشاء الخلية لتتوجه المقنونة الناتجة بين الزجاج والغشاء

وهذا التلامس يكون ضيق و محكم (tight) حتى أن الجسيمات المذبذبة الصغيرة كالأيونات لا يمكنها المرور و تكون النتيجة هي أن جزء من الغشاء والغير ملامس مع الماصة يكون معزول تماما خلال الماصة فان التيار المار خلال هذا الجزء من الغشاء ( الرقعة Patch ) يتم قياسه .  
والتيارات الأيونية خلال هذه المساحة الدقيقة جدا من الغشاء يمكن أيضا دراستها مع التحكم الكامل في تركيب السوائل بكل جانبي الغشاء وهذه الطريقة توضح طبيعة ووظيفة قنوات الأيون ، شكل رقم (٢-٤) فهذه القنوات لا توصل باستمرار ولكنها إما مفتوحة أو مقفولة (Striking). و طالما أن قنوات الأيون مفتوحة أو مقفولة فيمكن أن يستدل (deduced) من عدم مرور التيار خلالها .



شكل رقم (٢-٤): تسجيل قنوات الأيون بطريقة (Patch clamp method)

ونتاج هذا الشكل تبين مدى تأثير الأسيتيل كولين بقناة الأيون في خلية عضلية :  
أ- قناة الصوديوم (Na-channel):  
وهي المسؤولة عن الاستقطاب السريع خلال جهد الفعل - وهي بروتين به ثقب تمر خلاله أيونات الصوديوم إختياريا ، شكل رقم (٣-٤) وتعتمد الإختيارية في النفاذية على جهد الغشاء في هذا الاتجاه.

ولقناة أيون الصوديوم أليتين للفعل هما :

- آلية قفل البوابة (m-gate) : خلال جهد الراحة للغشاء وتفتح سريعاً خلال اللا استقطاب وغالباً ما تشير في بعض الأحيان إلى تنشيط الصوديوم (Na-activation) .

- آلية قفل البوابة (h-gate) : وتفتح خلال حالة الراحة (Resting state) وتغلق أكثر ببطء عن البوابة الأولى (m) بعض الشيء خلال اللا استقطاب . وهذه الآلية تشير لعدم تنشيط الصوديوم (Na-inactivation) .

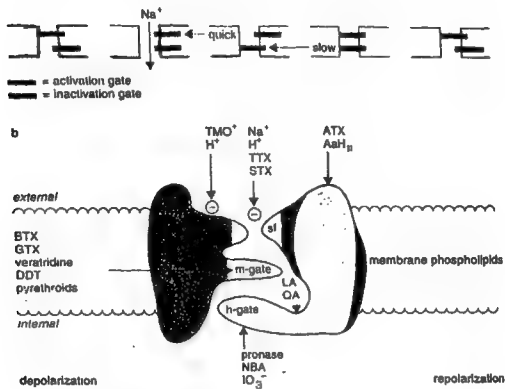
وعليه تفتح البوابة (m) عند اللا استقطاب لبدء جهد الفعل أي بدء تنفك أيونات الصوديوم (Na) وينقلها قبان البوابة (h) تبدأ في إعادة القطبية جزء من جهد الفعل.

مما سبق يتضح أن قناة الصوديوم البروتينية (Na-channel protein) هي جزيء معقد جداً ولهذا فليس مدهشاً أن هناك مواد متفاوتة لها مدى واسع من التأثيرات على هذه القناة .

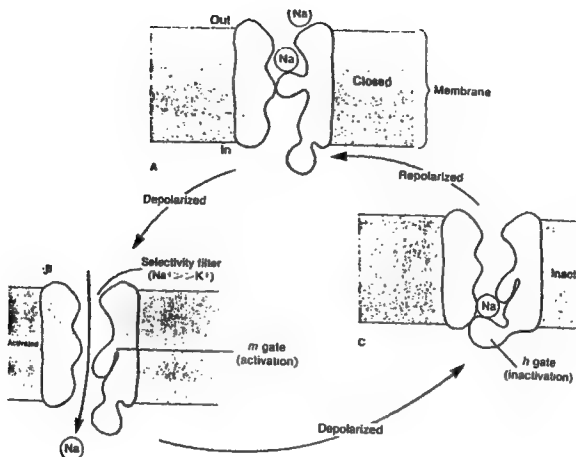
حيث تؤدي تترادوكسين (TTX) و ساكسيتوكسين (STX) وأيونات الهيدروجين ( $H^+$ ) إلى سد المرشح الإختياري (sf) ويرتبطوا بالموقع السالب الشحنة مثل أيونات الصوديوم . حيث تجعل مادة تـراي ميثيل أوكسونيم (TMO) غير مثارة للترادوكسين (TTX) وتختزل نفاذيتها للصوديوم ، و ترتبط مادة تـراي ميثيل أوكسونيم (TMO) مع أيونات الهيدروجين بالوقع السالب الشحنة الثاني في النهاية الممتدة لقناة الأيون . و يمنع أنزيم البرونيز (Pronase) و مادة نـيروموسيتاميد (NBA) و أيونات اليودات ( $IO_3$ ) قفل البوابة (h-gate) بدخل الغشاء ، شكل رقم (٤-٤) .

أما للتوكسين البحري (Sea anemone : ATX) و سم العقرب ( $AaH_{II}$ ) فيؤديا نفس التأثير و لكن لهما مناطق تأثيرهما الخاصة على خارج الغشاء .

أما الباتراكوتوكسين (BTX) و الجرايانوتوكسين (Grayanotoxine : GTX) و الفيرا ترايدين (Veratridine) و المبيد الحشري الددث و البيروثرويدات فتثبت البوابة (m-gate) علي الوضع المفتوح .  
أما المخدرات الموضعية مثل و مركبات الأمونيوم الرباعية فتؤدي إلى قفل و سد بوابة الصوديوم المفتوحة و ارتباطهما يدفع بقفل البوابة (g-gate) .



شكل رقم (٤-٣) : وظيفة قناة الصوديوم  
 أ- تخطيط يوضح قفل و فتح القناة خلال جهد الفعل  
 ب- تخطيط يوضح بروتين قناة الصوديوم في الغشاء العصبي



شكل رقم (٤-٤) : المراحل الكبرى للقناة الصوديوم :

- أ- قبل إزالة الاستقطاب (Depolarization) القناة لا توصل نتيجة قفل البوابة (m)
- ب- تنشيط حافة الاستقطاب (Depolarization) أثناء الصوديوم و توصل نتيجة فتح البوابة (m) وهنا يكون التوصيل عالي ويعبر كل الأيونات وله إمكانية عالية تجاه الصوديوم أكثر من البوتاسيوم أو الكالسيوم
- ج- ما زالت البوابة (h) في نهايتها الداخلية مغلقة تحت تأثير الاستقطاب مسببة عدم تنشيطها و بإعادة الاستقطاب تفتح البوابة (h) وتقلل للبوابة (m) وتكون البوابة جاهزة الآن للتنشيط بالاستقطاب جديد

وبين الشكل التالي رقم (٤-٥) التركيب الكيميائي لبعض المواد والتي تنشط قنوات الصوديوم فتظل مفتوحة أو مواد غير منشطة تسد قناة الصوديوم .

ب- قناة البوتاسيوم ( $K^+$  ion canal) :

أظهرت التجارب وجود العديد من قنوات البوتاسيوم لكل منها صفاتها الفارماكولوجية المميزة . فبعض هذه القنوات تظهر متمركزة أساسا على نهايات العصب وجسم الخلية (Pepikaryon) أكثر منها على المحاور . وليست هناك مواد سامة عصيبا معروف أنها تعمل إختياريا على قنوات الكالسيوم في المحاور .

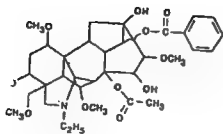
والعديد من الكيمويات ذات التأثير المخدر مثل المذيبات العضوية المتطايرة توقف وظيفة كلا من قنوات الصوديوم والبوتاسيوم .

وكمثال للأنواع المختلفة لقناة البوتاسيوم هي قناة البوتاسيوم السريعة (Fast K-channel) والتي تتفاعل مع جهد الغشاء في طريق أو مسار مختلف تماما ، بالإضافة لذلك تظهر قاعدة والتي تختلف كلية عن قناة البوتاسيوم المحورية (Axonal K canal) . فقناة البوتاسيوم السريعة يمكن وأن تسد بواسطة ٤-أمنيو بيريدين .

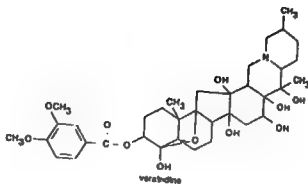
و أخيرا فهناك اهتمام خاص لقناة أيون الكالسيوم والتي يظهر أن لها مهمة و واجب خاص لإرتباطها بظاهرة كهربية الغشاء مع عمليات أخرى ، ففي الخلايا العضلية على سبيل المثال ترتبط قنوات الكالسيوم بظاهرة كهربية الغشاء مع التضاد (Contraction) . ففي الخلية العصبية ترتبط قناة الكالسيوم مع ظاهرة الكهربية للغشاء والمرتبطة مع العمليات الإفرازية.

وتظهر الأيونات الثنائية كالمنجنيز و الكوبلت و الكاديوم والنيكل و كأنها قادرة على سد قنوات الكالسيوم بدرجة معقولة ومحتمل أن يكون ذلك جزء من سميتها كمعادن .

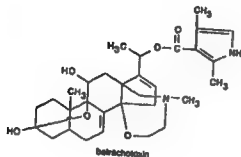




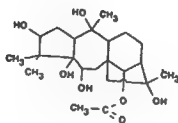
acoridine



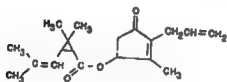
veratridine



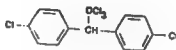
batrachotoxin



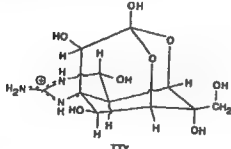
grayanotoxin I



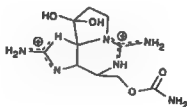
salutarin I



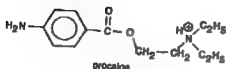
DOT



TTX



STX



procaine



TEA

شكل رقم (٤-٥): المواد المنشطة والغير منشطة والمؤدية لفتح وسد قنوات الصوديوم.

أمثلة للمواد السامة و الملوثات البيئية والعقاقير والكيمويات المؤدية  
لتسمم المضخة والبوابات :

١- مركب ددت (DDT) ومما كفتاة (Analogues) :

حيث يؤثر مركب الددت على النقل المحوري (Axonic transmission) و  
تأثيره غير متساوي على كل المحاور فله تأثير أقل على المحاور الحركية  
للعضلات .

وبالنسبة للمحور العملاق (Giant axon squid) والهام للفسيولوجست اكبر  
قطرة (مر . مللم) فهو غير حساس لمركب الددت في حين محاور الخلايا  
العصبية الحسية ( محاور الأعصاب ) المرسله للنبضات تكون حساسة له .  
ويؤدي مركب الددت و مماكثاته إلى إثارة عالية (high excitation) ثم  
رجفات (Tremoring) وشلل بالنهاية (Paralysis) مما يؤدي للموت ، جدول رقم  
(١-٤) حيث يؤدي لطور إرتفاع ثم هبوط (Rising & Falling phase) فتتقلل  
البوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي حيث  
هناك ثلاث عوامل أيونية تحدث لجهد الفعل:



أ- تؤدي زيادة نفاذية الصوديوم إلى نقل تيار الصوديوم لفتح بوابات  
الصوديوم فتؤدي لطور ارتفاع وظهور جهد الفعل .

ب- الزيادة المتتالية في نفاذية الكالسيوم (K) و الذي يزدوج مع الخطوة  
التالية (ج) .

ج- عدم نشاط الصوديوم (Sodium inactivation) فتقف نفاذية الصوديوم لتقل  
بوابة الصوديوم نتيجة نقص جهد الفعل .

وهنا يكون تأثير مركب الددت هو تأخير عدم نشاط الصوديوم وهو  
التأثير الذي يساهم مع عقار فيراترايدين (Veratridine) وزيادة قليلة لكبح زيادة  
نفاذية البوتاسيوم (K) وهذين التأثيرين لهما نفس النتائج: طور هبوط  
(مستوط) جهد الفعل يتأخر حيث لا يمكن أن يستعيد المحور مظهر الراحة  
فيئثار مرة أخرى .

جدول رقم (٤-١): تأثير مركب الدنت ومما كنانة بتركيز ٦٠ مول على  
محاور السمك من النوع (Gray fish giant):

$R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{X})-\text{C}_6\text{H}_4-R$					
مركبات تؤدي للإثارة و الإعاقة معا		مركبات تؤدي للإعاقة أو المد (blocking)		مركبات تؤدي للإثارة (Excitation)	
X	R	X	R	X	R
$\text{CCL}_3$	$\text{CHO}$	$\text{CCL}_3$ $\text{CCL}_3$	$\text{NH}_2$ $\text{OH}$	$\text{CCL}_3$ $\text{CCL}_3$ $\text{CCL}_3$ $\text{CCL}_3$ $\text{CCL}_3$ $\text{CCL}_3$ $\text{CH Cl}_2$ $\text{CH Cl}_2$	$\text{Cl}$ $\text{NO}_2$ $\text{CH}_3\text{O}$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ $\text{o-Cl, p-Cl}$ $\text{Cl}$ $\text{C}_2\text{H}_5$
	$\text{Cl}$				
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$				

## ٢- السموم البيريثرويدية (Pyrethroids poisons):

تؤدي السموم البيريثرويدية إلى إثارة عالية للمحور يتبعه إعاقة (blockage) تؤدي لحالة عدم تنشيط الصوديوم كما أنها تكبح (Suppressed) إمتداد زيادة نفاذية الصوديوم والنتيجة عن انخفاض جهد الفعل المرتفع وتتطور الإثارة بشدة وتسبب في الغالب نفس حالة التسمم مع مركب الدنت .

## ٣- مركبات الزرنيخيك (Arsenic compounds):

ترتبط مركبات الزرنيخيك مع حمض الليبويك (Lipoic acid) مما يؤدي إلى اضطراب وظيفة أنزيم كوكاربوكسيليز (Co-Carboxylase).



## الباب الخامس

السموم النازعة للميلين والسمية  
العصبية المتأخرة



## السموم النازعة للميلين ( السموم الممرضة للميلين )

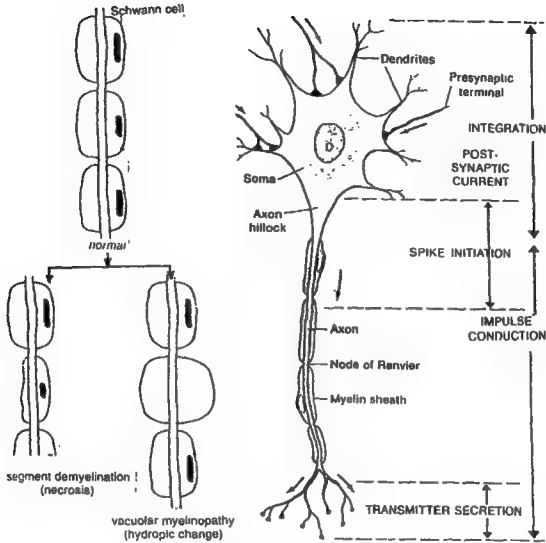
### Demyleino toxins (Myelinopathy)

تغلف المحاور في الجهاز العصبي الطرفي : (Peripheral Nervous System : PNS) بغلاف ميليني (Myeline sheath) يقطع (Interrupted) فقط بمقطع رانفييه (Ranvier nodes) .

و هناك مجموعة كبيرة من المواد تؤثر أولا على الغلاف الميليني والمعروفة بالسموم الميلينية (Myelino toxins) حيث تؤثر هذه السموم على الخلايا المسؤولة عن تكوين الميلين : خلايا شوان (Schwann cells) . وعموما فانه بمجرد أن عملية نزع الميلين لم تتطور بعد ولم تتبع بفشاء المحور فان التوصيل لا يتوقف أو يسد تماما ولكنه ينخفض لأن فعل غلاف الميلين يتلاشى (diminished) ، شكل رقم (١-٥) .

والمحور المعزول (Insulated axon) يغلف بغلاف ثنائي وهو الصفحة العصبية (Neurilemma) وتتكون من خلايا شوان (Schwann cells) وهي خلايا لها نفس وظيفة خلايا أوليجودندروسيت في الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) فهي غنية بالليبيدات وتقوم بالعزل الكهربائي (Electrical insulation) وربما يحتوى المحور الميليني على بضعة إلى عدة دسمات من خلايا الميلين وكل صفحة (Lamella) تتكون من طبقتين ثنائية الجزئية الليبيدي وبسمك ٣٥ أنجستروم بينهما طبقة بروتينية بسمك ٢٠-٣٠ أنجستروم .

والتلف الحادث لغلاف الميلين على سبيل المثال يحدث بالقوسفات العضوية ربما يوقف أو يسد (Block) توصيل النبضات العصبية مؤدية لمشاكل وضعف حسي (Sensory impairment) فالفقد في الغمد الميليني أو إزالة الميلين (Demyelination) يمكن وأن ينتج فعل سام مباشر (Direct toxic action) على تركيب الغشاء .



شكل رقم (٥-١) : مرض (علة الميلين) (Myelinopathy)

وعموماً تؤدي السموم النازعة للميلين لتلف الخلايا المكونة للميلين (ذبول خلايا الأوليغودندروسايت (Oligodendrocyte) أو تلف خلايا شوان بالجهاز العصبي الطرفي أو الذبول الطويلة للخلايا المتكون منها الميلين . كذلك فهناك مسببات أخرى لتلف الميلين تتضمن تثبيط أنزيم الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و أنزيمات أخرى تتضمنها عملية النقل للأيونات والماء وتثبيط الأنزيمات المتضمنة في عملية الأكسدة الفوسفورية



مسيبه نقص في مستوى الأدينوسين ترائى فوسفات والمستخدم للحديد من وظائف النقل والممسك المخليبي للمعادن .

كذلك هناك العديد من أمثلة التوكسينات العصبية (Neurotoxins) و التي لها فعل مباشر على غلاف الميلين مثل العديد من حالات التسمم الناجمة عن ترائى إيثيلتين (Triethyltin) بفرنسا وهو أما مميت (Fatal) أو يسبب عدم المقدرة الدائمة عقب إستخدام مركب (Staliron) وهي تجهيزه لمعاملة حطب الشباب (acne) والملوثة بالترائى إيثيلتين.

كذلك لوحظت حالات وفاة كثيرة بين الأطفال المستخدمة لبودرة التلك والمحتوية على ٦% هكسا كلورفين بدلا من ٣% وسميتها الخلوية ناجمة عن عدم إزدواج تفاعل الغسفرة التأكسدية (Coupling of phosphooxidation reaction) وتزعزع الميلين ربما أيضا يكون نتيجة فعل مباشر على خلايا الأوليجو دندروسيت وخلايا شوان.

كذلك يلعب هذا الدور للرصاص بجانب التوكسينات العصبية و الذي يتداخل مع نقل أيونات الكالسيوم في خلايا شوان كذلك فمركب ترائى بلرانول (Triparanol) و المستخدم في العلاج كمثبط لتخليق الكوليستيرول لهسمية نتيجة تأثيره المباشر على الغلاف الميليني الدهني.

و إزالة الميلين و الذي به الأديما والفقايع (blebs) و الذي يبين تطوّر الصنوجح الميلينية (Myelinic lamellae) سهل التتبع بالميكروسكوب الضوئي لأن الفقايع (blebs) تظهر كحويصلات كما بالشكل السابق .

أمثلة للسموم و الملوثات البيئية النازعة للميلين:

#### ١- ترائى إيثيلين (Triethylene) :

حيث ينصب تأثيره على أنزيم ATP-ase بزوائد خلايا الجليا (Glia) ويسبب تغيير حاد في المادة البيضاء (White matter) وزيادة السائل بخلايا الجليا و إستسقاء بغراغات البروتوبلازم ثم إتحلال البروتوبلازم . كما يسبب إتقسام داخل الميلين بكل الجهاز العصبي (البصري) وإتفصال الميلين الداخلي وشدة تشققه مع التهاب الأعصاب الطرفية .

#### ٢- حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (Iso-nicotine hydrazide : IHH) :

يسبب تغيرات حادة بالمادة البيضاء وهو ما يسمى بالاحتلال الإسفنجي (Extensive Spongy decay) وظهور فقاعات بزوائد خلايا الأسيتوسيت وتسد الفراغات خارج الخلايا المخية وكذلك يحدث فراغات بالمادة الرمادية (Grey matter) والأوليغو دندروسيت وتتسع ذيلها (dilatral axons) ثم تنفصل طبقة الميلين (Splitting myeline layer) يلي ذلك التهاب قوى بالأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) ويمكن وقفها بتناول بيريدوكسين (Pyredoxine) ثم تلف في النواة الزيتونية السفلى (Inferior Olivary nucleus : IO) .

#### ٣- هكسا كلورفين (Hexa chorophene) :

وغالبا ما يستخدم المركب كمضاد للبكتريا (Anti bacteria) و يسبب فجوات بالميلين والأعصاب ويفصوص المخ وقاعدته كما يعيق تخليق الميلين (Inhibit myeline synthesis) و ربما يكون سبب عرقلة أزواج الفسفرة التأكسدية .

#### ٤- الرصاص (Lead) :

يؤدي إلى التهاب الأعصاب الطرفية والقشرة المخية في صورة ارتشاح مخي لتورم القشرة المخية . ويعزى هذا نتيجة نزع الميلين أو تثبيط عملية تخليق الميلين . كذلك يؤدي إلى موت الخلايا الهرمية (Pyramid cells) مع تغيرات بخلايا شوان وضمور المحاور العصبية ( مثل مركب حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (INH) .  
والجدول رقم (٥-١) التالي بين الصفات التشريحية المرضية للسمية العصبية للرصاص .

#### ٥- الثاليوم (Thallium) :

يؤدي إلى إختلال الخطوة (Ataxia) ثم شلل بنسبة ١٠-١٥% مع ضعف التمدين وألم بالرأس لتلف خلايا القرن البطني (Ventral horn) وعقد الجذور

الظهرية (Dorsal root ganglia) والنخاع الشوكي مع انحلال ثانوي لأغلفة الميلين (Secondary Degeneration of axons) لمقدرة أيونات الثاليوم على أن تحل محل أيونات البوتاسيوم المنشط بأنزيم ATP-ase علاوة على تخریب أغلفة الميلين و بالإضافة إلى انتفاخ الميتوكوندريا وفسادها .

جدول رقم (٥-١) : الصفات المرضية و التشرحية للتسمم العصبي

بالرصاص

الصفات التشرحية المميزة	السمية
يسبب المرض (إجهاد) (fatigue) ومذاق و موت موضعي (تتكزز) في القشرة (Cortex) و تلف بالأوعية الدموية مع اضطراب في ميزان الأحماض الأمينية و نوبما	١-مرض الدماغ (Encephalopathy)
في المراحل الأولى: تقيح متكرر في مستوى توصيل الأعصاب الحركية باليد (Wrist foot drop) في المراحل المتقدمة: تساقط محوري في الأعصاب المحركة مع إزالة مieline متقطعة (Segmental demyelination)	٢-مرض عصبي محيطي (peripheral neuropathy)
اضطراب في وظيفة التكاثر و تعزى إلى التفاعل مع نقل أيونات الكالسيوم والصوديوم	٣-سمية خارج الجسم (In-Vitro toxicity)

٦-التيلانيوم (Tellurium) :

تستقر جزيئاته داخل خلايا الجليا (Glia) و الليسوسومات و بالتعرض الطويل له ينتشر داخل المادة الرمادية (Grey matter) و يؤدي إلى ضعف العضلات (Muscle weakness) و عيوب سلوكية (Behavioral deficits). و إبطاء الغتران علية مع الغذاء يؤدي لتشلل هيلنج بالأطراف الخلفية (Hind leg paralysis) نتيجة التهاب الأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) لحدوث تلف في خلايا شوان و قد الميلين . أما بالفتران الحوامل يؤدي لانتساع الرحم و عدم ظهور حالات الإجهاض مع الشلل.

٧-الثيامين (فيتامين ب١) و البيريثيامين (Thiamine & Pyriethiamin) :

كما في حالة مرض البيري-بيري (Beri-Beri induced polynuropthy) و الناتج عن نقص الثيامين و المتداخل مع نشاط أنزيم كو كاربوكسلايز (Co-carboxylase)

٨- السيانيد (Cyanide) :  
يؤثر السيانيد على المادة الرصاصية بالمخ في منطقة الهيبوكامبيس (H1)  
والقشرة الداخلية للمخ مع تلف القشرة الخارجية والمادة البيضاء .  
كذلك يعوق أنزيم الميتوكروم أكسيداز فيسبب تسمم خلوي وهبوط  
الضغط. كما يؤدي إلى انخفاض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء.  
و السيانيد سمية متأخرة تحت ظروف معينة يمكنه من أحداث الأوكسيا

٩- إيسو نيازيد (Isoniazid) :  
وهو عقار يستخدم كمضاد بكتيري شائع الإنتشار و الإستخدام في علاج  
مرض السل .

١٠- السيانات (Cyanate):

١١- تراي إيثيل تين (Triethytine):

١٢- داي فوثيريا توكسين (Diphtheria toxine) :

## السمية العصبية المتأخرة (Delayed Neurotoxicity)

أشار العالم Mounter أثناء دراسته لتأثير بعض المسموم الفوسفورية العضوية على إيقاف نشاط (تنشيط) أنزيمات التربسين (Trypsin) و الكيموترسين (Chemotrypsin) و الأليستيريزات (Aliesterases) و أثرها الفعال في انتقال الأيونات عبر الغشاء لا تمثل طرق فعلها إلا من الناحية الفسيولوجية حيث لو حظ أن لبعض السموم تأثيرات عصبية سامة تستمر طويلا (Long Lasting effect) وتتمثل في الشلل نتيجة إلى ارتخاء العضلات (Muscle flaccid) بالاطراف الأمامية والخلفية (Fore & Hind limbs) وتحلل لأغلفة المايلين (Degeneration of Myelin sheath) علاوة على تحلل المحاور الخاصة بالحبل العصبي والأعصاب الوركية (Sciatic nerve) أو النخاع (Medulla) وهو مماثل ما يحدث عن نقص الثيامين بالدجاج .

كما لو حظ عقب علاج المصابين بالعمل الرئوي بمادة (Phospho crsoate) ظهور حالات شلل كذلك عقب تناول أصناف الزنجبيل الجاميكي ومعتخلص البقدونس وزيت فول الصويا ( بنسبة ٤% ) يحدث شلل لاحتوائهم على الفوسفو كريزوات السابقة ( تراهى أورثو كريزول فوسفات (Tri Ortho cresol Phosphate : TOCP) وهى أساسا مادة مجهزة (Abortifacient) .

كذلك ظهرت نفس أعراض الشلل على عمال مصانع البلاستيك حيث تدخل هذه المادة في تجهيز مادة البولي فينيل كلوريد (PVC) لذوائبها في مذيئات البلاستيك و امتصاصها بأجسام العمال من خلال الأجزاء العارية من أجسامهم أو عند تداول (Handling) المعدات والمنتجات البلاستيكية .

وحدثا تأثير ما يسمى بالتأثير العصبى المتأخر (Delayed Neurotoxicity Effect : DNTE) بالتأثيرات كالإنسان والدجاج ، حيث يبدأ الضرر بإزالة أغلفة المايلين (De myelination) حيث تتحلل المحاور (Axon degeneration) بدرجات متفاوتة بعد ٨ - ١٠ يوم وتصبح بصورة حلقات

متورمة ثم تتحلل لحبيبات دقيقة وظهور محاور أعصاب طويلة (Long axons) بعد ١٠-١٥ يوم من التعرض لجرعة مفردة (Single dose) و بعد تأثير المحور والأغلفة الميلينية تبدأ الخلايا الخاصة بالألياف المتأثرة في الظهور وكذلك تظهر الخلايا الملتهمة الكبيرة بعد ١٢-١٤ يوم بينما لا تظهر الخلايا الرغوية (foam) إلا في اليوم العشرين وهو ما يسمى بالتغيرات الخلوية ، في حين لا تظهر: بالخلايا العصبية بالحبل الشوكي أي تغيير حتى اليوم الخامس والثلاثين من التسمم ، أما جهاز جولجي فيتحطم خلال ثلاثة أسابيع من التسمم.

وتعد خلايا القرن الأمامي بالمنطقة القطنية بالحبل الشوكي أكثر تأثراً و تؤدي لتحلل الكروماتين (Chromatolysis) بالأطراف ثم يتجه للداخل ، فليس من الضروري أن تكون السموم المؤثرة على الأعصاب مناهضة لأنزيم الكولين استيراز ولكنها تكون مثبطات للعديد من الاستيريزات أو تتحول بالجسم لمثبطات حيث أشار جونسون لارتباط جزيئات مركب DFP الفسفوري العضوي بروابط تعاونية مع مواضع بالمخ والحبل العصبى مسببة مواضع ضرر كمواضع البروتين الموجود بالمخ و بتركيزات تقارب أنزيم الأسيتيل كولين حيث تحدث الفسفرة لبعض هذه المواضع المتخصصة بالمخ والمساعدة بالاستيريزات العصبية (Neurotoxic esterase) ولوحظ أن التسمم العصبى المتأخر: الشلل المتأخر يحدث مع معظم السموم المحتوية على مجموعتان من (CCl<sub>4</sub>) حتى عند استخدامها بمستوى تجريب أقل من المستوى السام ، كذلك السموم ذات التركيب البنائي  $P(O)X$  و  $(RO)_2$  و الفوسفونات  $(RO)R$  و  $R)P(O)X$  و الفوسفينات  $R)2P(O)X$  تثبط بعض الاستيريزات التى لها علاقة بالسمية العصبية .

كذلك لو حظ أن معاملة الدجاج المسبقة بالفوسفونيل تعمل على حمايتها من ظهور التأثير العصبى المتأخر للعديد من السموم الكارباماتية العضوية (Carbamates) و السلفونيل كلوريد (Sulfonyl chloride) و الذي يتطلب تحليل إحدى روابط أمترات الفوسفوريك حتى تنتج مجموعة من حمض (mono submitted phosphoric) مرتبطة بالبروتين ولا تظهر هذه المجموعة بعد التنشيط

حيث ثبت أخيراً أن الأستيريز المسئول عن التأخير هو إحدى الاستيريزات المقاومة لفعل البار اكسون بمخ الدماغ وليس له تأثير فسيولوجي حيث يقوم البروتين الكلي بالمساعدة على فسفرة الموضوع الأستراتي ومن ثم تحدث الاستعادة التلقائية لنشاط الإستر المثبط .

وقد تشترك عدة أنواع مختلفة من الحيوانات كالجاموس و البقر والماعز في حدوث تحلل ميليني (De myelination) لحدوث انهيار وتحلل بالغشاء الميليني بالعصب ولكنها تختلف في درجة استجابتها حيث كانت حالات التسمم بالجاموس أكثر من البقر وكانت النسبة أعلى بالنكور عن الإناث لنفس النوع كذلك كان للعمر تأثيراً فيمكن أحداث مثل وقتل الدماغ عمر سنتين ولا يمكن إحداثه بالدجاج الصغير، فلم تتأثر الطيور عمر سنة فكانت الجرعة ١ ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم لمركب : داي ايزوبروبيل فوسفور فلوريدات ( Di isopropyl phospho fluoridat ) كافية لأحداث الشلل بالدجاج البالغ في حين فشلت في أحداثه مع الدجاج الصغير .

ولشرح ميكانيكية تأثير السمية العصبية المتأخرة لا بد من وجود نظرية تقي بشرح سبب ومظاهر التأخير في ظهور الأعراض السامة و الاختلافات بين الأنواع في الاستجابة والمراكز العالية التخصص الحادث بها الضرر الهستولوجي ولماذا تكون هذه المواد الفعالة كسموم عصبية ومناهضات للأنزيم الكولين أستيريز رغم وجود العديد من مناهضات الأنزيم الغير فعالة عصبياً .

ولم تظهر للآن نظرية تجيب على النقاط الأربع وما نشر ما هو إلا محاولات تشير بأن الضرر البيوكيميائي يحدث بسرعة عقب التسمم وتأخر الأعراض يرتبط بوجود مادة تمثّل نقل تدريجياً لإيقاف عمليات التمثيل ذاتها والمحدث للضرر البيوكيميائي .

و للأستيل كولين دور في أحدث التأثير السام للعصب فأشار ( Bloch ) بأن فقد نشاط الأنزيم عند الصفيحة الحركية ربما يكون السبب في حدوث الشلل لكنه لم يشرح أسباب تأخير ظهوره كما أشار بأن المناطق الضارة هي المراكز العالية التخصص بالجهاز العصبي .

كذلك أشار Thompson بأن مركب (TOCP) يثبط فقط بأنزيم بيوتريل كولينستريز (Butyryl Cholinesterase : Bu. Ch E) والمرتبطة بالمادة البيضاء ببعض مناطق المخ والحبل الشوكي حيث تحدث ظاهرة تحلل الميلين أى أن تنشيط هذا الأنزيم يسهم بطريقة ما فى إزالة الميلين فتتسبب الأنزيم بالبللارما والمخ والحبل الشوكي بالدجاج بمركب (TOCP) حيث استمر نشاط الأنزيم منخفض لعشرة أيام بينما لم يتأثر أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز .

كذلك ظهر تباين لتأثير المركب (TOCP) على أنزيم البيوتريل كولينستريز (Bu Ch.E) بأنسجة الأنواع المختلفة فهو شديد التخصص للأنزيم فى مخيخ الإنسان والحبل الشوكي والعصب الوركي وأقل على نفس الأنسجة بالدجاج والأرانب وأقل على نفس الأنسجة بالفئران حتى مع التركيزات الكبيرة .

كذلك تتأثر بأكسدة الجلوكوز و البيروفسات بمهروس المخ لأنزيم دوبامين أكسيديز (Dopamine Oxidase) والليثينيز (Lythinas) و السيفالونيز (Cephalonase) بالمخ لم تتأثر بهذه المادة ، أما بالدجاج المسمم فإن نوعين من الأنزيمات هما اللذان فقدتا نشاطهما بدرجة مؤثرة وهما البيوتريل كولينستريز والأليستريز (Alliesterase) بالحبل الشوكي وأن الكولين أستيريز أكثر عرضة للتنشيط بدرجة أكبر من الأليستريز .

و يفترض أن فرض العالمين صحيح فإن أى مادة تسبب فقد نشاط أنزيم البيوتريل كولينستريز هو المسئول عن التحلل الميليني وأن كل مادة مناهضة له تكون سم عصبى ولكن أوضح أن بعض المناهضات المتخصصة على البيوتريل كولين أستيريز غير فعالة كسموم عصبية .

وأظهرت الأبحاث الحديثة الدور المؤكد للفلورين بجزئى السم الفوسفورى المولكل حيث أشار إلى أن الضرر البيوكيميائى يأتى من أنفراد الفلورين بالداخل فيسبب دورات تمثيلية وعليه يعتبر دور الكولين أستيريز دور أولى وليس رئيسي كما لوحظ .

كما لوحظ أن مركب (TOCP) يتداخل مع تخليق فيتامين هـ فىودى لنقص ملحوظ فى التوكوفيرول (Tocopherol) بللارما الأرانب أى مناهضة لفعل الفيتامين و الذى لا يمنع تنشيط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز فلا



يحدث شلل بالدجاج مع مركب (TOCP) • وعند إعطاء التوكوفيرول مع مركب (TOCP) لدجاج يمتص المركب من الأمعاء ولا يمتص التوكوفيرول و باستمرار تعاطيها فإن أنزيم البيوتريل كولين استيريز هو الوحيد الذي ينشط جزئياً ، أما الدجاج فلا تظهر عليه أعراض الشلل حتى الجرعة الثانية من مركب (TOCP) •

وهناك نوعان من السموم تتميز بأحداثها التأثير العصبي المتأخر وهي:

#### أ- مجموعة تراي أريل فوسفات (Try Aryl Phosphate) :

وهي مجموعة فعالة بتركيز يتراوح بين ٥٠ - ٢٠٠ ملج / كيلو جرام وتحدث تسمم حاد بسيط عند التركيزات المسببة للشلل ولا تظهر الأعراض الأولى لعدة أيام •  
كما تحدث تنشيط أنزيمي بالدم والمخ ، جدول رقم (٥-٧) حيث تتساوى الجرعات المحدث للشلل مع الجرعات المحدث للموت •

#### ب- مجموعة الكيل فوسفات (Alkyl Phosphate) :

وهي مركبات شديدة الفاعلية عند تركيز يتراوح بين ٥ - ٢٥ ملج / كيلو جرام من وزن الجسم فهي مثبطات قوية للأنزيم داخل وخارج الجسم ، وتحدث تسمم حاد قوى عن هذه التركيزات ويمكن التغلب عليه بالأكسيمات والأثروبين •

وهنا تمر فترة كمون بدون أعراض ثم يحدث اضطراب قوى في ظهور الأعراض فالشلل وعليه فتأثيرها المتأخر أقوى من المجموعة الأولى • والجرعات المحدث للشلل أقل من الجرعات المحدث للموت فالتأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة أو بالحيوانات المتعاطاه لمواد متأينة كالأكسيمات والأثروبين • ويلاحظ أن الوضع أورتو يزيد من حدة التأثير:  
أ- فالأستر الأحادي (Mono , O - ester) لكثير سمية من الأستر الأليفاتي و الذي بدوره أكثر سمية من الأستر الثلاثي •

ب- وجميع السموم والملوثات البيئية الأليكتروفيلية و الساموم الفوسفورية العضوية المحدثة للتأثير العصبى تحتوى على الفلورين .

ج- مجاميع الألكيل المرتبطة بأستر أكسيجيني أو بالفوسفور مباشرة كالفسفات الألكالويدية ( أو الفوسفوكوريدات ليس لها تركيز حرج .

د- لا بد من وجود أستر أكسيجيني وتعزى عدم السمية بالفلوفورسفينات لذلك  $(R)_2P(O)F$

هـ -احتمال إحلال الأستر الأكسيجيني تحت ظروف معينة لمجموعة أمينو  
ثنائية  $(CH_3)_2N-CH_2OP(O)F$

وعليه فبعض المركبات كما سبق يمكن وأن تحدث تأثيرات سامة عصبية للإنسان والحيوانات تستمر لمدة طويلة كارتقاء عضلات الأطراف الأمامية والخلفية ثم شلل نتيجة تحلل أغلفة المييلين بمحاور الحبل العصبى والأعصاب الوركية والنخاع . وليس من الضروري أن تتمتع هذه المركبات بقوة مناهضتها لأتزم الكولين أستيريز لكنها تكون مثبطة للعديد من الأستيريزيات أو تتحول داخل الجسم إلى مثبطات بينما تفشل خارج الجسم (in-vitro) فقد يرتبط جزء من الجرعة مع مركبات معينة بالمخ والحبل العصبى كما أنها قد تحدث فسفرة لمواضع متخصصة فى مخ الدجاج ويمكن إيقاف الفسفرة بالفينيل أمينات (PPA) حيث تتمثل الأعراض فى :

أ- تحلل المييلين بالأعصاب الوركية والحبل العصبى والنخاع وهو ما يماثل نقص الفيتامين بالدجاج سواء أكانت على الخلايا نفسها (Cytotoxic) أو لتدخلها فى عمليات تمثيل المييلين .

ب- تحلل المحاور العصبية : فتصبح متورمة فى صورة حلقات ثم تتحلل لجسيمات أو قد تكون فى صورة شرائح ويحدث التحلل بدرجة أكبر فى الألياف العصبية عن أجسام الخلايا العصبية .

ج- تغيرات خلوية : ظهور خلايا شوان ( Schwann ) خلال أسبوع وظهور الخلايا الملتصمة الكبيرة فى هذه الألياف بعد أسبوعين وتتلغ خلايا القرن الأمامى فى المنطقة القطنية بالحبل الشوكى فيتحلل كروماتين الأطراف ثم يتجه للداخل .

جدول رقم (٥-٢) : الإستبدالات المؤدية لظهور التأثير العصبي المتأخر

الجرعة ملح/كغ	(R1O)(R2O)P(O)F	الجرعة ملح/كغ	أزاي أربيل لوسطات
٢٠	ميثوكسي ، ميثوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل
٠,٧٥	إيثوكسي ، إيثوكسي	٢٠٠	بارا ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٢٥	برويوكسي ، برويوكسي	٥٠	فورتو ميثيل ، أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل
٠,٢٠	أيزو برويوكسي ، أيزو برويوكسي	٢٥-٥٠	فورتو ميثيل ، أورثو ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٥٠	ميثوكسي ، بيوتوكسي	١٠٠	أورثو فثيل ، أورثو فثيل ، بارا ميثيل
١,٥٠	أيزو ميثوكسي ، أيزو ميثوكسي	١٠٠	أورثو-ن-برويكس-أورثو-ن-برويكس-بارا ميثيل
٢,٥٠	بنثاوكسي ، بنثاوكسي	٥٠٠	أورثو ميثيل ، أيزيل ، أيزيل
٢,٥٠	هكسثاوكسي ، هكسثاوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠٠	إيثوكسي ، أكسيجين-ن-برويكس	٢٥	أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل ، ميتا ميثيل
١,٠٠	أيزو برويوكسي ، ميثوكسي	٥٠	أورثو أيزيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠٠	أيزو برويوكسي ، إيثوكسي	١٠٠	أورثو-ن-برويكس-أيزيل ، بارا ميثيل
٣,٠٠	إيثوكسي ، ميثوكسي		
٣,٠٠	بيوتوكسي ، ميثوكسي		
٥,٠٠	ميثوكسي ، أيزو برويوكسي		
٢,٠٠	إيثوكسي ، ميثيل		
٢,٠٠	بيوتوكسي ، ميثيل		



## **الباب السادس**

**السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي**



## المسموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

### (Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

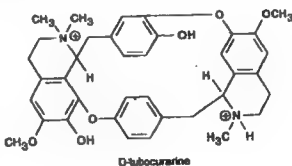
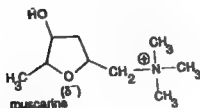
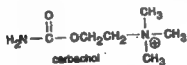
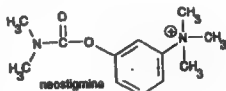
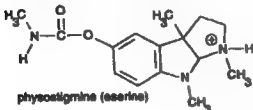
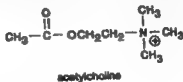
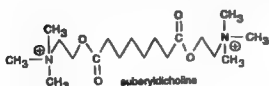
من الممكن دراسة تأثير المواد السامة للخلايا العصبية (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبي العضلي (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقنيته: (Registration of miniature end-plate potentials MEPP,S) لإكتشاف ما إذا كان العصب غير منبه أو غير مستقطب فيتكبير و لو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفيحة بالنهاية (End plate) يكون ٢٠ - ٣٠ ملليفولت و صور التصغير (miniature) لجهد الصفيحة تم دراستها لتكون نتيجته التحلل الخلوى الخارجى العرضى للنقل المائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعملية التحلل الخلوى الخارجى (Exocytosis) يمكن دراستها بفحص التأثيرات المختلفة للمواد على تكبير أو تضاعف تردد هذه الصور وبهذه الطريقة تظهر بأن إفراز الناقل قد سد (blocked) كما يحدث عند التعرض إلى توكسين البوتيلنيزم مثلاً وعلى النقيض يكون منبه بسم عنكبوت الأرملة السوداء (Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية .

وكطريق آخر يوضح تأثير النقل العصبي العضلي بارتباط هذه المواد مع مستقبل الأسيتيل كولين وهنا فإن التوكسين العصبي : سم الثعبان والمسمى : ألفا - بنجارو (α-bungaro) وكذلك الفيتوتوكسين النباتى والمسمى بالكورير (Curare) يرتبط بمستقبل الأسيتيل كولين ولكن يحاكي تأثير الأسيتيل كولين أى أنه مضاد (antagonist) .

والمواد السابقة تلعب على الأسيتيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion canals) فهذه القنوات للحظة نجدها على الخلايا العضلية الهيكلية . و الأسيتيل كولين يعد مضاد طبيعي لهذه القنوات بينما الكاربامكول وسوبريل داي كولين (Suberyl dicholine) فهي مضادات مخلقة .

أما الكالويد الكورير النباتي (Curare alkaloid) المستخدم من قبل هنود الأمازون في تسميم رؤوس السهام للقتال و التيوبوكيورين (Tubocurin) فهو مضاد كولين إيرجيك (Cholinergic antagonist) و الذي يتنافس مع الأسيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين و يستخدم لحث استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

و بالإضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) و السارين (Sarin) و الداي أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) و السموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيموسستيجمين :الإيزيرين ( Physostigmine : Eserine ) و مركبات الميثيل كربامات كالنيوستجمين ( Neostigmine ) و كذلك مركب المبكرين ( Muscarine ) .

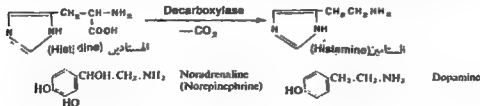




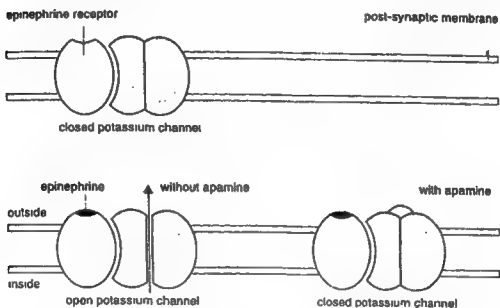
ويضطرب النقل الكوليني (Cholinergic transmission) بالمواد الكيميائية والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لا تنهار بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هي إثارة الشبك العصبية متنوعة بالسدد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريا أن ينحصر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل في الحويصلات الشبكية والنقل الخاص بها . وللحظة فإن داي بنزامين (Di benzamine) والفينوكسي بنزامين (Phenoxy bezamine) و الأمينات الألكيلية المهالوجينية تعد شبك الأدرينال إيرجيك (Adrenalergic) كذلك فلها تأثير مضاد على المستقبلات ألفا- أدرينال إيرجيك .

### النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرها على النقل العصبي العضلي وضمنا فإن لكل ناقل معروف عدد من المواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فسم التحلل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوسفوليبيديز (Phospholipidase) والهيالورونيديز (Hyaluronidase) و الأمينات النشطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورإبينفرين وعدد من البيبتيدات و إحدى هذه البيبتيدات هي التوكسين العصبي أبامين (Apamine) والمكون من ١٨ حمض أميني يحتوي تركيبها على قنطرتين كيريت ويلعب أساسا ويتخصص على عدة أغشيه بعد شبكيه (Post synaptic) و المسؤولة عن توصيل النبض العصبي في كلا من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين في نقل النبضات العصبية بواسطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم في الغشاء العصبي والتي تنفتح عادة بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .



ولطالما يعمل الإبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسدته يعنى أن الكائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من الناقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للقرينات و اللاقاريات .



شكل رقم (٢٠) : الفعل الممام للإبامين (Apamine) على مستقبل

الإبينفرين و الذى يمد بتخصص قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الإبينفرين وفي حاله المد فإن التأثير الطبيعى للإبينفرين والفتح لقنوات البوتاسيوم يخدم

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكسى دويامين و مركب ٦,٥- دى هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خاص ، فتعطى حمض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وكميات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة ( neuropathy ) فالجلوتامات ناقل للقتل المثير الهائج للتفرعات الشجرية بأجسام الخلايا ولكن التعاطى الخارجى للجلوتامات يؤدى لحاله لا إستقطاب على المدى الطويل لجزء كبير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعي (تتركز) فالتعاطي الخارجي لهذه المواد يعتمد على وجهه الخصوص بأنه يؤثر على خلايا مستقبلات الجلوتامات فجلوتامات الصوديوم تستخدم كمادة معطية للنكه بالطعام (Flavoring) ويعتقد أنها تسبب التشنج المسمى (Chinese restaurant syndrome) والمميز بحروق ووخز (Tingling) في الوجه والرقبة والجزء العلوي من الجسم وكذلك الببتيدات داخلية المنشأ (Endogenous peptides) و الموجودة في الخلايا العصبية أو تتضمنها الوظيفة العصبية والتي تعمل كناقلات كلاسيكية تؤثر مباشرة على الجهاز العصبي المركزي .

ويكون تأثير الهرمونات النخامية (Pituitary displayed Hormone) على السلوك هو أول اكتشاف في الحيوانات (hypo physsectomized) والتي تؤدي لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونية . أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعل الكلاسيكي للاندوكرين والفعل المركزي لهذه الهرمونات فأجراء قليلة من الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكرينية وتظهر كأن لها تأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركزي وهذه الجزيئات تسمى بالببتيدات العصبية مثل الببتيدات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشيش (opiate) والمسماة بالإندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ تحت المهاد (Hypothalamic) عوامل وهرمونات الغدة النخامية تولد بببتيدات عصبية والتي توجد أيضا بمساحات من المخ أكثر من الموجودة في تحت سرير المخ وتتصل مع أنظمته النقل المختلفة . فالهرمونات و أجزائها يمكنها أن تلعب أيضا دور وظيفي مثل الهرمونات العصبية فتشبه الناقلات العصبية ويمكنها أن تؤثر على النقل الشبكي المركزي والسلوك التعاقبي ومن هنا يمكن التوقع باكتشاف مواد غريبة جديدة والتي لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدايروجيك (Peptide ergic) .

٣- أمراض التفرعات الشجرية: الشبكية: (Synaptopathies) :  
يتأثر النقل العصبي بالعديد من المواد الكيميائية وبدون الفهم الغير متأنى  
فإن سلامة الخلايا تكون بدون معنى ومهدده . والعمليات الحيوية فى الشبك  
العصبية و التى تؤثر فيها المواد الغريبة كالكيماويات والمسموم و الملوثات  
البينية هي :

- التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .
- النقل المحورى وأفراد الناقل من الحبيبات المخزنة له .
- النقل النبضى للمستقبل ( Receptor- signal transmission )
- التدخل للناقل مع المستقبل .
- أخذ و تمثيل الناقل .

وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد أن ثلث سموم ألقان و خمسمائة  
لوع من الثعابين سامة ، وسم الثعبان هذا ( Snake venom ) له وظيفتين نتيجة  
اختلاف التركيب الكيمايى للسم نفسه فيؤدى لشلل الفريسة ثم بدء عمليات  
الهضم لاحتمائه على إنزيمات تحلل البروتين ومكونات الغشاء الخلوى مؤديه  
لموت موضعى (تتركز) فى الأتسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكون بسبب  
مهاجمة السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الاتصال  
العصبى العضلى هو هدفه .

كما أن بعض سموم الثعابين تهاجم الناقلات العصبية الكولينية  
( Cholinergic neuro muscular transmission ) وتبعا لطريقه فعل سموم الثعابين  
يمكن تميز خمسة أنواع من التوكسينات السامة للثعابين (Venom toxins) وهى:

- ١- مضادات غير تنافسية (Non competitive antagonists) :  
وهى توكسينات تؤدى للشلل وترتبط ارتباطا غير عكسيا بمستقبل  
الأسيتيل كولين بدون ما تسبب أى نشاط حيوى . وعاده ما تموت الفريسة  
(prey) حيث لا تقوم العضلات التنفسية بوظيفتها .
- ٢- توكسينات تنشط أو تزيد إفراز الأسيتيل كولين :  
فخلية العضلة تحث وتنبه بقوة حتى أنها لا يمكن وأن تتفاعل مع منبه  
العصب وتكون النتيجة هى تقلص وشد (Spasm) أو استرخاء للعصب .
- ٣- توكسينات تثبط إفراز الأسيتيل كولين استيريز:  
ويوجد هذا النوع من التوكسينات متحدا عاده مع النوع الثانى .

٤ -توكسينات غير معروف طريقه فعلها :  
ولكنها مسئوله عن تخريب الجلد و النسيج الضام أو العضلات الهيكلية  
فهي مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

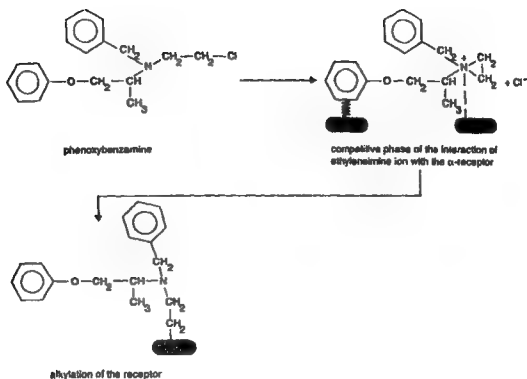
٥ - توكسينات خلوية و قلبية ( Cyto & Cardio toxins ) :  
فهي تمنع نظام إزالة تعديل الأغشية (deregulate) لعديد من الخلايا  
بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .  
وتعد سميه مركب ٦- هيدروكسي دوبامين معنوية حيث يؤخذ هذا  
الأمين فى النهايات المحورية النورأدرينالية ( النورأدرينال إيرجيك Nor  
adrenergic) شكل رقم (٦-٧) و الدوبامينية : الدوبامين إيرجيك  
(Dopaminergic) حيث يعطى المركب شقوق أكسيجينية خلال دورة  
الاختزال وهذه تغير طبيعة شكل المادة كمادة كيمائية قاطعه للعصب  
المبتاوى (Sympathectomy) و التى غالبا ما تستخدم كنموذج للسمية العصبية  
بحيوانات التجريب .

فالتخريب الحادث فى الشبك البعيد (Post synaptic) بواسطة حمض  
الكابنيك (Kainic acid) والجلوتامات وكذلك مونو صوديوم جلوتامات  
المضافة لأغذية الأطفال لإعطائها النكه (Flavoring) تتورط فى حدوث  
التشوه بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).

والمضادات الحيوية من النوع هالو ألكيل أمين (Halo alkyl amine) مثل  
فينوكسي بنزامين يمكنها أكله (Alkylate) المستقبل ألفا وهو ما يسبب تأثير  
مثبط على المدى الطويل شكل رقم (٦-٧) و الذى يشير بأن الأكله للمستقبل  
تتم مسبوقه بتداخل أو تفاعل عكسى .

كذلك توكسين البوتيولينيم ( Botulinum ) والمخلق بفطر *Clostridium*  
*botulinum* والمؤدى لشلل عضلى نتيجة تثبيط إفتراد الأسيتيل كولين من  
نهايات العصب المحرك .

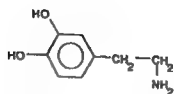
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرملة السوداء ( Black widow ) فيحث  
(prompt) وباعلى قوة لإفتراد الأسيتيل كولين من مخازنه الحبيبية مسببا  
تقلصات وشلل .



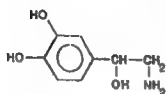
شكل رقم (٢١) : الكلة الفينوكسى بنزامين للمستقبل الفا-أدرينال إرجيك

أما هيدريد البورون السام (Boron hydride) والمؤثر على النقل العصبى حيث يقلل النور ايبينفرين والسيروتونين .

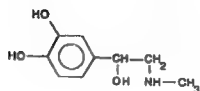
أما ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور ايبينفرين ويزيد مستوى الدوبامين فى حين ان مركب الدنت (DDT) والديلدرين يقلل الامثيل كولين والنور ايبينفرين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنورايبينفرين و الدوبامين .



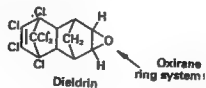
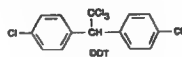
dopamine



norepinephrine



epinephrine







## الباب السابع

السموم و الملوثات البيئية المسببة  
لاتحلل ذبول الخلايا العصبية



## السموم و الملوثات البيئية المسببة لإحتلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية

(Peripheral Axonopathies)

يلى إحتلال وفقد المييلين إحتلال ذيول الخلية (Axonopathies) و الناشء عن التعرض الحاد المزمن لمركب : تراى أورثو كريزل فوسفات (Tri-O- Cresol Phosphate : TOCP) وغالبية السموم الفوسفورية العضوية كالمبيدات الفوسفورية العضوية و التي قد تتأخر بها أعراض التسمم لأسبوع ولكن زيادة الجرعة تقصر فترة تأخير ظهور الأعراض حيث تظهر مناطق منتفخة بذيل أما التلف الكيمايى قد لا يكون بذيل الخلية ولكن بجسم الخلية (Perkaryon : Soma) أو لضومور يلى تلف الوصلات العصبية .

ومن أمثلة المركبات والكيماويات والسموم المؤدية لإحتلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية ما يلى :

### ١- الكحولات (Alcohols) :

فالتسمم المزمن بالكحول الإيثيلي أو نقص الثيامين يؤدي لإلتهاب الأعصاب الطرفية وإحتلال ذيول الخلايا العصبية الحركية من الجزء السفلى من العصب ، بينما تظل خلايا شوان سليمة فالمكان الأول لإضطراب العمليات الحيوية جسم الخلية ( وربما لا يكون ذيل الخلية ) و يلى ذلك فشل التوصيل خلال الذيل .

### ٢- أكريلاميد (Acrylamide) :

حيث يمتص بجلد العاملين فى الصناعة أو بالاستنشاق أو بالبلع فيسبب التهاب الأعصاب الطرفية . التعرض المزمن له يؤدي بجانب الالتهاب إلى تغير فى إحساس الأطراف وضعف وإختلال الخطوة (Ataxia) حيث تتأثر ذيول الخلايا الحسية و الحركية وربما يعاق التوصيل .

٣- برومو فينيل أسيتيل يوريا (Bromophenyl acetyl urea) :  
يؤدى لتلف الألياف الحسية و الحركية . فالتعرض لجرعتين عن طريق الفم يؤدى لموت إرتجافى لحدوث تغيرات فى ذبول الخلايا الطويلة والكبيرة فى الطرفين الخلفيين مع التقدم التدرجى للطرفين الأماميين ثم الجهاز العصبى المركزى .

٤- ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disul fide) :  
يؤدى التعرض لثانى كبريتيد الكربون إلى إتهاب الأعصاب و أعاقة الإحساس كما بالتيامين لذا يستجيب العلاج به وإرتعاش (Tremor) وضعف الأطراف مع اضطراب نفسى (Psychosis) كذلك تحدث إصابة لخلايا بيركنج (Perking) والمخيخ (Cerebellum) وكذلك (Corpora striata) . كما يحدث فقدان لخلايا القرن الأمامى بالحبل الشوكى ، علاوة على تأثر ذبول الخلايا أكثر من غلاف الميلىن مع نقص سرعة التوصيل (Nerve conduction) بالأعصاب الحركية .

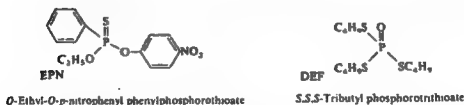
أيضا تحدث زيادة فى عدد الخيوط العصبية (Neurofilaments) وأرتباط كمية كبيرة منه ببروتين الخيوط وقد تكون هى ميانكية تأثيرها .  
وتتظهر الأعراض فى صورة مرض كوربا ( حركات لا إراديه ) مع أعراض نفسية ملوكة كالإطلاق من المحظورات والخروج عن الواقع (Release from normal habits) ونشاط عنوانى (Aggression) وعزلة .

٥- هكسانيديون (Hexanedione)  
كالهكسان العادى و الميتيل بيوتيل كينون وكلاهما مذيبات تسبب أمراض عصبية تظهر فى صورة إنتفاخات كبيرة فى ذبول الخلايا العصبية بالألياف الحركية و العصبية وذبول خلايا المسارات العصبية المساعدة والهائطة بالحبل الشوكى :

فالتعرض للجرعات الصغيرة : يؤثر على الخلايا الطرفية والتعرض للجرعات الكبيرة : يؤدى لتلف المسارات العصبية بالحبل الشوكى .

أما التعرض المزمن : فيؤدي لتلف مناطق بقاع المخ مع إنتفاخ بذبول الخلايا على الخيوط العصبية ويستتق غلاف الميلين قبل مرحلة الشلل بأيام . أما تلف ذبول الخلايا فيبدأ من نهايات الأعصاب الطرفية حتى يصل لجسم الخلايا في الجذور البطينية و الظهرية .

#### ٦- السموم الفوسفورية العضوية (Organo Phosphorus poisons) :



ويظهر لها دور كبير في التسمم العصبي المتأخر (Delayed Neurotoxicity) فينتشر شلل القرنجول (Jin ger jakr) . وبعد الإنسان والقطط والدجاج حساسة لهذه المركبات وتكون الحيوانات البالغة أشد حساسية عن مثيلاتها الصغيرة . كما أنها تعمل كمضادات لأنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterse) فتثبته . فعلى سبيل المثال يؤدي مركب الليبتوفوس (Lepophos) ومركب (DFP) إلى تسمم عصبي متأخر نموذجي . أما مركب الباراثيون و المالاتيون فهذهما الأول ذبول الخلايا سواء بالأعصاب الطرفية أو بممارات الأعصاب الطويلة المساعدة والهابطة بالحبل الشوكي ولكنه لا يمكن منع التسمم أو علاجه بالثيامين . ويلاحظ أن التحول الحيوي للباراثيون إلى باراكسون (Paraxone) وهنا تردد مناهضته للأنزيم أكثر .





## الباب الثامن

السموم والملوثات البيئية المؤثرة على  
الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية





## السموم و الملوثات البيئية

### المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

تعد تجاريف الوصلات العصبية الشبكية : الشق الشبكي (Synaptic cleft) ونهايات ذيول الخلايا المغطاة بالميلين والمصممة لكي تستجيب للموصلات الكيميائية فهذا التجويف بين العصب الحركي ونهاية العضلة (Muscle end) تكون مفتوحة لمواد لها القدرة على الإنتشار خلال الشعيرات الدموية للعضلات الارادية .

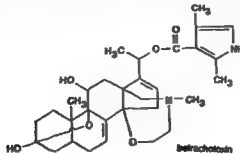
ومن أمثلة هذه السموم و الملوثات البيئية ما يلي :

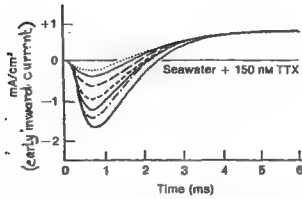
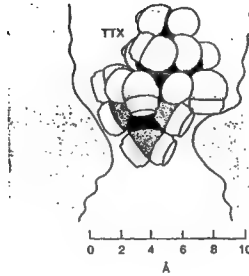
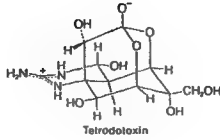
#### ١-تترا دوكسين (Tetradotoxine) :

تقوم بإعاقة أو سد قنوات الصوديوم بطول ذيل الخلية فتمنع مسرور فرق الجهد الناتج عن تناول الصوديوم و البوتاسيوم فيستمر البوتاسيوم في الخروج فيحدث شلل بالعضلات الإرادية الهيكلية كما تتأثر الأعصاب الحسية ، شكل رقم (٨-١) و ذلك نتيجة وجود موائمة عالية بين التركيب البنائي والفراغي لجزيئ التترادو توكسين و الإنطباق علي قناة الصوديوم .

#### ٢-باتراكوتوكسين (Batrachotoxine) :

وهو إسترويد سام يوجد بجلد الضفادع بأمريكا الشمالية ، ويؤدي لزيادة نفاذية غشاء الخلية لأيونات الصوديوم في الحالة المستقرة مما يحول الكهربية الموجبة الي كهربية سالبة ولهذا ففي غياب الصوديوم لا يكون لسه تأثير على العصب .





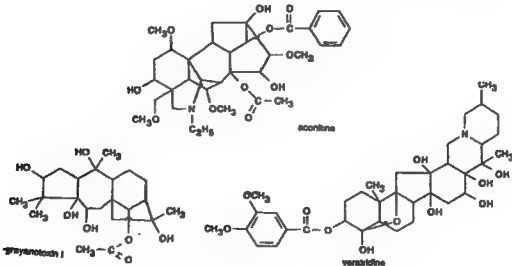
شكل رقم (٨-١) : التركيب الجزيئي للتترادوتوكسين (TTX) وموائمة التركيب البنائي والفراغي للإتطابق علي قناة الصوديوم

### ٣-ساكسي توكسين (Saxitoxine) :

سم طبيعي يستخرج من السوطيات : توكسين موطنى *Gonyaulax* فعند تغذية المحار للبلانكتون المحتوي على هذه السوطيات فإن المحار يصبح سام للإنسان و أيضا عن طريق تبادل الصوديوم والبوتاسيوم .

### ٤- بوتولينم (Botulinm) :

يوقف الحركة بصفة مستجيمة حيث يؤدي لمنع إفراز الأسيتيل كولين فمن المعروف أنه عند وصول السيال العصبي (Depolarizing action) لنهاية الذيل يفرز الأسيتيل كولين فيسبب جهد كهربي في الناحية العضلية بين الوصلة العصبية و العضلية فإذا كان الجهد الكهربي كافى تبدأ الحركات العضلية . كذلك يؤدي البوتولينم لحدوث تحلل كروماتيني (Chromatolysis) . كما لوحظ زيادة في مستوى حمض الريبونيوكليك بتيبعه زيادة في مستوى حمض الريبونيوكليك الريبوسومي . والرموز البنائية التالية لتوكسينات أخرى سامة .



#### ٥- الرصاص (Lead) :

بجانب تأثيره السابق على نهايات الأعصاب الطرفية و التى تكسبون فى صورة إرتشاح مخى : تورم القشرة المخية ونزع أو إعاقة تخليق الميلين . وكذلك موت الخلايا الهرمية وتغيرات فى خلايا شوان وضمور المحاور العصبية فيوجد له فعل مباشر على النقل الشبكي فينشط الجهد على الوصلة العصبية العضلية عن طريق إعاقة ما قبلها :: كذلك يتنافس الرصاص مع الكالسيوم ليعوق إفراز الأسيتيل كولين حيث يعمل الكالسيوم كعامل مساعد فى إفرازه .

#### ٦- الدنت (DDT) :

بجانب تأثير مركب الدنت ومشايباته و مأكثاته السابقه على : أ-النقل المحورى (Axons transmission) : و تأثيره الغير متساوى على كل المحاور فتأثيره أقل على المحاور الحركية (Motor axons) للخلية العصبية المحركة للعضلات و تأثيره الأقوى يكون على محاور الأعصاب الحسية و التى ترسل النبضات .

ب- الإثارة العالية (High excitation): و المتمثلة فى رجفات (Tremoring) و التى تنتهى بالشلل و المؤدى للموت و الذى يظهر ذلك فى طور الارتفاع (Rizing phase) ثم طور الانخفاض (Falling phase) فتنتقل للبوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافى وهنا تحدث ثلاث عوامل أيونية لفعل الجهد و هي زيادة نفاذية أيونات الصوديوم و المؤدية لنقل تيار الصوديوم لفتح بواباته و التى تظهر فى طور الارتفاع فى جهد الفعل و زيادة متتالية فى نفاذية أيونات الكالسيوم و الذى يتلازم مع الخطوة التالية و عدم نشاط الصوديوم فتقف نفاذية لفعل بوابة الصوديوم لنقص جهد الفعل وهنا لا يمكن للمحور أن يستعيد طور الراحة و بالتالى يثار مرة أخرى فجدة أيضا يؤثر على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب المحركة مسببا إثارة متكررة (Repetitive excitation) الوصلة الحركية النهائية : إتصال العصب بالعضلة من خلال تغير متكرر للكهربية لنهاية العصب الذى يسبق الوصلة العصبية و هو ما يؤدى لعدم توافق حركى وضعف العضلات كذلك يحدث فقد فى خلايا بيركنج (Perking) والوحدات العصبية بنواة (Dentata).

## الباب التاسع

انتقال السائل العصبي  
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة  
عليه



## انتقال السيال العصبي والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه (Transmission nerve impulses)

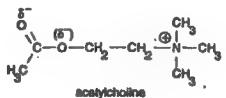
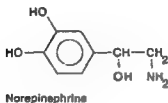
تغطي الألياف العصبية (Nerve fibers) بغلاف ليوبوروتينسي (Lipoprotein) حيث تكون السوائل داخلية وخارجية متساوية الأسموزية (Isotonic) ومع ذلك لا تختلف المكونات داخله عن خارجه نتيجة الجهد الغشائي (Potential membrane)

وتجرى تجارب التنبيه الكهربى فى صورة جهد فعل (Action potential) حيث تلعب الشبك العصبية كمقوم (Rectifiers) لتعديل التيار والتأكد من سريانه فى اتجاه واحد حيث تكون قيمته بمقدمة الخلية فى حدود ٥٠ ملليفولت ( أكثر كهروسالبية ) عن مؤخرتها .

ومهما كان النقص فى جهد الخلية وهو ما يحدث أثناء التنبيه الكهربى فيصل إلى ١٠ ملليفولت وينتقل عبر الشق ( الكعبرة ) (التشابكية Synaptic cleft) وهى شق بأبعاد ٣٠ - ٥٠ نانوميتر مملوء بمادة كالجيل لها شحنة كهربية عالية جداً فلا تمر خلالها إشارة كهربية إلا بعد إنفراد جزيئات لها طابع خاص وهى جزيئات الأسيتيل كولين كوسيط كيميائى ناقل (Transmission chemical mediator) عبر مرور النبضة وذلك من مساحات أو حويصلات تخزينه (Vesicles) على جانبى مقدمة الشبك (Pre-synaptic) وتسمى جزيئات الأسيتيل كولين بالموصل العصبى (Neuro Transmitter) تقوم بتوصيل المعلومات كيميائياً مع مواقع عالية التخصص تسمى بالمستقبلات (Receptors) ، شكل رقم (٩-١) و بارتباط الناقل والمستقبل فإنه يسبب إقلاق واضطرابات (perturbations) بتفاعلات مباشرة بينما لها دورها فى تغيير نشاط الأنزيم الذى يولد أو يثبط النبضات الكهربية و إحدى هذه التفاعلات تتضمن نيو كليوتيد حلقى و هو أدينوسين مونو فوسفات الحلقى (Cyclic Adenosine Mono Phosphate : c AMP) فيزداد معدل تخليقه من جزيئات الأدينوسين تراهى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) وعليه

فأى تغيير بمستوى النيو كليوتيد الحلقى يؤدي بدوره لتغير فى نشاط عدة إنزيمات تتوسط العديد من التغيرات فى الناقل العصبى فعلى سبيل المثال :  
يعتمد نشاط إنزيم الكينيز البروتينى فى المخ (Protein Kinase) على وجود النيو كليوتيد الحلقى (c AMP) الذى يغير من معدل الفسفرة باستخدام الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) كمادة تفاعل أساسية له وتكون نواتج الفسفرة لإنزيم البروتين كينيز هى إنزيمات نشاطها يؤثر على تفاعلات أخرى تتغير بدورها •

وكما سبق تنتقل النبضات العصبية (Transmission nerve impulses) خلال الشق التشابكى بمساعدة الناقل الكيميائى الوسيط و الذى يفرز خلال الغشاء القبل شبكى فى مواقع المشبك الكولونية (Cholinergic) فى حين ينقل الناقل الكيميائى الوسيط نور أدرينالين (Nor-adrenaline) النبضات العصبية بالشبك الأدرينالينية (Adrenalergic) •

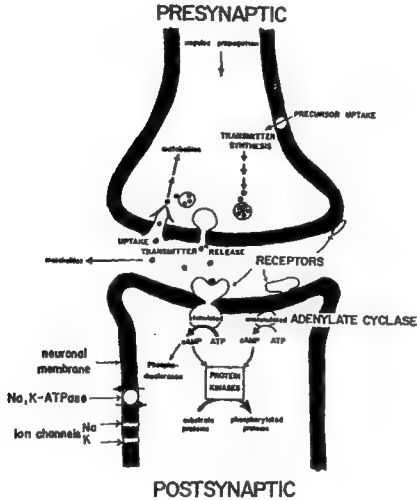


أسيتيل كولين (Acetyl Choline) نور-أدرينالين (Nor-adrenaline)

فأثناء طور الراحة للعصب (Resting phase) يكون غشاء الليفة العصبية : الصفیحة العصبية (Neural lamella) مستقطب كهربياً (Polarized) شكل رقم (٩-٢) ، وهو ما يرجع للتغيرات الحادثة بالليفة العصبية و التى تؤدي بدورها لإختلاف فى درجة النفاذية الاختيارية (Selective penetration) لأيونات الصوديوم (Na) والبوتاسيوم (K) و التى تحول دون نفاذ أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح تركيزها أعلى من أيونات الصوديوم الموجودة بخارج الغشاء أو يحول دون نفاذ أيونات الصوديوم الموجبة لداخل

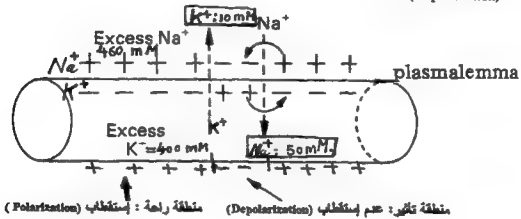


الغشاء فيصبح تركيزها داخل أعلى من البوتاسيوم وهو ما يسمى بالجهد الكهربى اللازم لتوحيد استقطابية الغشاء ولهذا يسمى أيضا بالجهد الغشائى :  
(Rest potential) أو جهد السكون



شكل رقم (٩-١) : نموذج تخطيطى للشبك حيث الطرف القريب والبعيد  
للتفرع الشجيري والمواقع البيوكيميائية

وعند حدوث إثارة ( كتنبيه عصبى أو انقباض عضلى ) يمكن ما على سطح غشاء الليفة كأضطراب موضعى فإن ذلك يفقد المكان قدرته الاختيارية فيحدث تغيير اولى فى النفاذية فيسمح بزيادة نفاذية أيونات الصوديوم الموجبة بالدخول بدرجة كبيرة جداً ( ٥٠٠ ضعف ) مستوى أيونات البوتاسيوم داخل الليفة العصبية بموضع التنبيه فيرتفع بذلك الجهد نتيجة اختلاف توزيع أيونى الصوديوم والبوتاسيوم ويبلغ الجهد ٨٠ - ١٠٠ مليفولت معطياً بذلك مظهر أو طور الارتفاع (Rizing phase) ومن ثم يصبح بذلك السطح الداخلى للليفة العصبية موجب الشحنة وهنا تزداد نفاذية الغشاء أكثر وتنفذ وتخرج أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح الجهد الخارجى لهذه المنطقة المثارة أكثر كهروسالبية (more electronegative) عن الجهد الداخلى لها أى تحدث حالة انعكاس لحالة الاستقطاب الغشائى ويصبح الغشاء غير مستقطب (Depolarization).



شكل رقم (٩-٢) : إثارة الليفة العصبية (استقطاب) وفقد الإثارة (اللااستقطاب) .

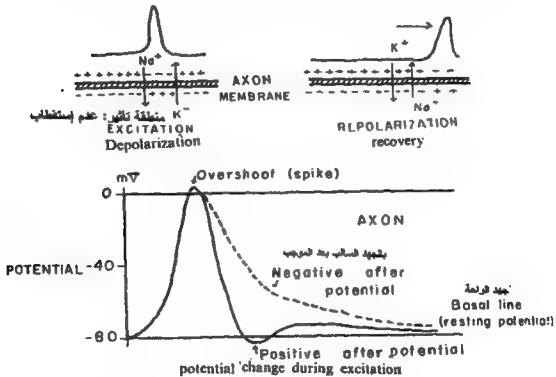
وهنا تصبح قنوات أيونات الكالسيوم (Ca- canals) بالغشاء وتدخله وبالتالي تعمل زيادة أيونات الكالسيوم على هجرة حويصلات الشبكة فتهاجر ويندمج مع الغشاء فينفرد الناقل ويتحرك ويصل للطرف البعد شبكي ويتفاعل مع البروتين المتخصص بالمستقبل ويرتبط بذلك الناقل العصبي مع مستقبله مما يؤدي لفتح بوابات الأيون مسببا للإثارة (Depolarization Excitation) أو تثبيطها (Hyper polarization = Inhibition) .

وهذا الاضطراب في الغشاء (والمصحوب بزيادة تقاديبته وكذلك التغير الكهروكيميائي نتيجة الجهد الموجب في قوته ومداه على غشاء الليفة الغير مستقطب) يعد مؤثر جديد للمناطق المجاورة (Propagation) على طول غشاء ليفة المحور العصبي أو على طول غشاء الخلية العصبية فيتكرر ما حدث في صورة موجات كهربية متعاقبة تلقائية بطول غشاء الليفة أو ما يسمى بالسيال أو الإيعاز العصبي (Impulses) لانعكاس الاستقطاب حتى تصل للفرعات الطرفية (Terminal borsation) بنهاية محور الخلية والمنقسخ بشكل بصيلة (Bulbous) والقريب من الزوائد الشجرية لخلية أخرى مجاورة وهذا التقارب يؤدي عمل وظيفي لخليتين عصبيتين متجاورتين تتقارب أغشية تفرعاتها فيتكون بينهما شق تشابكي .

وتحتوي النهاية البصيلية على حويصلات شبكية (Synaptic vesicles) تحتوي على الناقل الكيميائي الوسيط العصبي (Nneuro Chemical Transmitter) مخزن بها وعند مرور السيال العصبي من التفرعات الطرفية بنهاية المحور لينتقل للتفرعات الشجرية للخلية الأخرى ليبيت فيها السيال العصبي المنقلب في اتجاه واحد فيحدث جهد فعلي أخر ينتقل للخلية العصبية المجاورة أو تحدث الاستجابة إذا ما كان انتقاله ليتحد مع المستقبل الخاص به بأعضاء مختلفة للقيام بعمل معين .

وبعد مرور السيال يبدأ الغشاء في العودة لحالته الطبيعية بحدوث أعادة توازن مرة أخرى فيضخ محور الليفة أيونات الصوديوم مرة أخرى خارج الغشاء ليحافظ على تركيز الصوديوم منخفض داخل الغشاء ومرتفع خارج الغشاء فينخفض الجهد ويعطى مرة أخرى مظهر الانخفاض حتى وصول الجهد لمستوى الراحة ثم ينخفض مرة أخرى قليلا لانخفاض نفاذية الصوديوم العالية ويعرف بالمظهر الموجب (Positive phase) ثم يرتفع قليلا وتعرف

بالجهد السالب بعد الموجب (Negative After Potential : NAP) و الذى يستمر لفترة ثم يعود لحالته الطبيعية بالنهاية وتظهر حالة عدم الاستقطاب نتيجة اختلاف قوة ونوع الشحنة الكهربائية الكامنة خارج وداخل المحور نتيجة التبادل الأيونى بصورة منحنيات (Peaks) فكلما زادت قوة المنبه زادت فترة عدم الاستقطاب و كلما زادت تتابع فقد الاستقطاب كلما زاد ارتفاع المنحنى (لارتفاع تركيز الصوديوم داخل غشاء الليفة عن خارجها) وينتقل التيار للمنطقة المجاورة مما يؤدي لتوليد تيار منحدر فى تركيزه (Conc. Gradient) والمسمى بالجهد القلى أو الموجب أو جهد العمل و بارتفاعه تدريجيا يزداد دخول أيونات الصوديوم عبر الغشاء لداخل الليفة فتصبح موجبة بينما تبدأ أيونات البوتاسيوم فى الخروج فيحدث عدم الاستقطاب وهكذا .



شكل رقم (٩-٣): التغيرات فى فرق الجهد بغشاء ليفة عصبية أثناء مرور السيال بالعصب .

ونقط الالتقاء التشابكي بالتدنيات تستخدم النورأدرينالين أو النوراينفرين لنقل السيال كناقلات كيميائية وسيطة لذا تسمى بمواقع النقل الأدريناليني (Adrenalergic) ، بينما مثلها في الحشرات تستخدم الأسيتيل كولين لنقل السيال العصبي وتسمى بمواقع النقل الكولينى (Cholinergic) حيث يقوم الناقل بتييه الجانب البعيد (post synaptic) وبعد أداء وظيفته فى النقل مباشرة يتم التخلص منه بتحليله مائيا وبملازمة أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز (Aicetyl Cholinesterase) الموجود بالجانب القريب (Pre-synaptic site) .

وكما سبق فإن التغير الحادث فى النفاذية الاختيارية تكون بدورها نتيجة تنشيط الأنزيم حيث يلعب التركيز العالى من إنزيم ATP-ase دوره الفعال بالأنسجة العصبية لحفظ مستوى تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الخلايا بالأنسجة المتعائلة و الذى يتغير بإتعدام القطبية أو لأن الأسيتيل كولين يلعب هو الآخر دوره ويشترك فى سلسلة أحداث مؤدية لتغيرات تحدث فى نفاذية الغشاء حيث أنه باستثناء طور الراحة يكون الأسيتيل كولين مخزن (ممسوك) بالحويصلات ولكن عن التعرض لمؤثر خارجى يفرد وينطلق فقط عند الأثارة ويؤثر على المستقبل البروتينى لإنزيم الكولين فيحدث انسياب لأيونات الكالسيوم (Ca) و التى تتفاعل مع الفوسفو جليسيريدات بالغشاء المغلف للمحور مسببة إرتفاع فى نفاذية الصوديوم والبوتاسيوم فيسبب حركة تيار جديد يؤثر على نقط الالتقاء المجاورة حيث ينطلق الأسيتيل كولين من الجهاز العصبى المركزى ومناطق الأتصال العصبى العضلى والعقد العصبية وجميع الألياف البعد عقدية (Post ganglionic) بالجهاز الباراسمبتاوى وبعض السمبتاوى وبالعودة لطور الراحة يكون التحلل المائى لإنزيم الكولين أستيريز مكونا قاعدة الكولين والأميتيات :



(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتل كولين



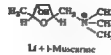
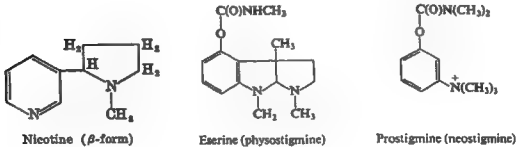
وبعوده الغشاء لحالته الاصلية ( مستوى تركيزى الصوديوم والبوتاسيوم )  
كذلك يعاد تخليق الأسيتيل كولين من خلال عمليه أسلته ( Acetylation ) لقاعدة  
الكولين وفى وجود المرافق الإتنزيمى كواينزيم (أ) وبملاصمة أنزيم أسيتيل  
كولين ترانسفيراز ( Actyl choline transferase ) ويخزن بصورة غير نشطة ويؤكد  
ذلك وجود الإنزيم بمحاور الخلايا العصبية بصرف النظر عن نوعيه الوسيط  
الكيميائى الناقل . وعليه فعليه نقل السيال (التوصيل : الإيعاز) العصبى  
تكون بطريقتين تبعاً للمكان المنقول فيه :

أ- نقل محورى كهربى ( Axonic transmission ) :

حيث ينتقل السيال عن طريق المحاور العصبية لنقط الالتقاء الشبكي  
مع خليه عصبية أو وصله حسيه عصبية أخرى أو عضله أو غده .

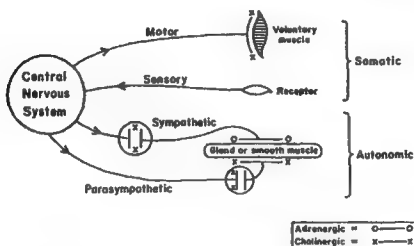
ب- نقل شبكى : كيميائى ( Synaptic transmission ) :

حيث ينتقل السيال عن طريق الشبك العصبية بين خليتين عصبيتين  
بناقلات كيميائية كالاسيتيل كولين والنورأدرينالين والتي تعمل على تنظيم  
وتعظيم التأثير بالأعصاب أو الألياف المجاورة والشكل التالى رقم (٩-٤)  
يوضح أنظمة النقل الرئيسة للجهاز السمبتاوى والبارا سمبتاوى الطرفى  
الحركى، شكل رقم (٩-٥) .



شكل رقم (٩-٤) : التركيب البنائى للمضادات الكولونية : الكولين إيجيك

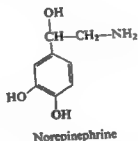
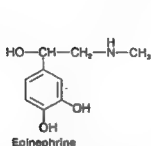
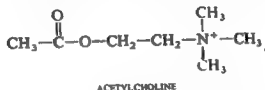
والتفاعل بين الناقل العصبي والمستقبل على غشاء الطرف الشبكي البعيد ( Post- synaptic membrane ) يمكن وان يثبط بالمضادات ( Antagonists ) والمضادات المتخصصة منها تكون قادرة وبوضوح على التداخل معها فبعض منها لها بعض درجات التخصص مثل مستقبلات الأسيتيل كولين البعد سميتاوية ( Post- sympathetic ) الخاصة بالألياف البعد عقدية - Post ganglic للجهاز الباراسميتاوى .



شكل رقم (٩-٥) : المواقع الكولونية و الأدرينالية

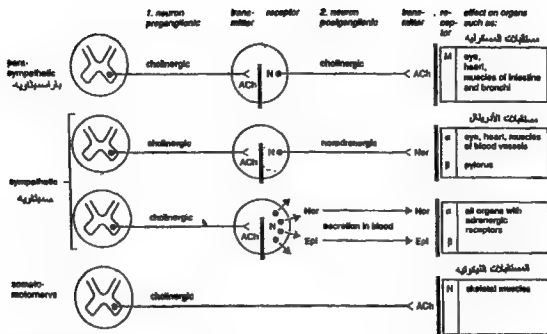
وطالما أن تأثيرات المسكرينيك تشبه أو تماثل مثيلتها والمنبه للجهاز العصبي الباراسميتاوى فإن هذا النوع من مستقبلات الأسيتيل كولين فى الشبك الطرفية الباراسميتاوية و المعماه بالمستقبلات المسكرينية ويسمى التأثير التثبيضى لهذه المستقبلات بالتأثير المسكرينى ( Muscarinic effect ) وبالمثل فالتأثيرات المحثة و المنبه لمستقبلات الأسيتيل كولين فى الاتصالات العصبية العضلية تشير الى التأثير النيكوتينى ( Nicotinic effect ) والمستقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية .

والعقد الباراسمبثاوية و السمبثاوية تظهر وكأنها محتوية على كل من  
المستقبلات المسكرنية و النيكوتينية .  
والمستقبلات تكون موجودة فى الشبك بين الألياف القبل والبعد عقدية  
فالمستقبلات المسكرنية تنبه الطرف البعد شبكى ( Post- synaptically ) فى  
الخلايا العصبية المحتوية على مركب الدوبامين و التى تمثل نموذج للناسقل  
العصبى العقدى .  
وهناك أيضا مستقبلات تتركز فى الطرف قبل شبكى (Pre synaptically)  
وتتأثر بإنفراد النواقل العصبية ، فالمستقبلات المختلفة قبل وبعد الشبك  
تتفاعل بثبات مع الأسيتيل كولين والنورإبينفرين على القلب ، شكل رقم  
(٦-٩) .



وينفرد الأسيتيل كولين من العصب الوحشى (Vagus) وله تأثير كرونو  
تروبيك (Chronotropic effect) على القلب ( يقلل معدل القلب ) بتنشيط  
المستقبلات المسكرنية بعد العقد وبهذه الطريقة فان مضاد الاسيتيل كولين هي  
إينو تروبيك (Inotropic) والموجه لنشاط الكرونوتروبيك للنورإبينفرين فينفرد  
بالجهاز العصبى السمبثاوى . ويعمل النورإبينفرين خلال المستقبلات البعد  
شبكية (B) والتداخل عند مستوى بعد الشبك يعزى لحقيقة تنشيط المستقبلات  
للمسكرنية و الكولونية البعد شبكية (M) و التى تثبط التفاعل البيوكمىائى و  
الذى يعقب تنبيه المستقبلات القلبية .





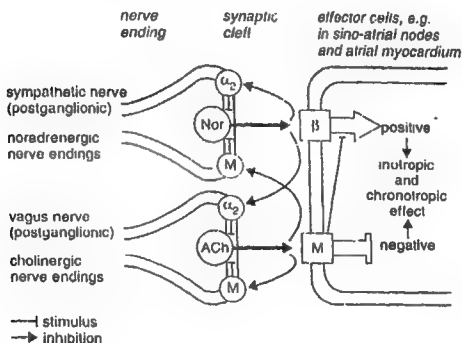
ACh = acetylcholine  
 Epi = epinephrine  
 Nor = norepinephrine  
 N = nicotinic receptors (n-cholinergic receptors)  
 M = muscarinic receptors (m-cholinergic receptors)  
 α, β = α and β adrenergic receptors

## شكل رقم (٩-٦): ممرات العصب الكولونية والنورادرينالية للجهاز

### العصبية اللاأرادية السميتاوية والباراسميتاوية والحركية:

- شبكة الكواين إرجيك بالعقد الباراسميتاوية والسميتاوية : يكون تأثير الأسيتيل كواين على المستقبلات النيكوتينية وتضاد بموانع العقد (G. blockers)
- شبكة الكواين إرجيك بنهايات العقد (Post ganglionic) بنهايات الأعصاب الباراسميتاوية فإن المستقبلات المسكرية لها تأثير مثبط .
- شبكة النورادرينال إرجيك بنهايات العقد (Post ganglionic) و بنهايات الأعصاب السميتاوية فإن مستقبلات الأدرينال إرجيك تثبط ( تضاد ) كما أن هذه المستقبلات تثبط تأثير الإبينفرين والنورإبينفرين المنفرد من نخاع الأدرينال (Adrenal medulla)
- الأعصاب الحركية تكون كواين إرجيك وتثبط الأسيتيل كواين ويكون على المستقبلات النيكوتينية و التي يمكن أن تثبط العضلات المسترخية كالكوريير (Curare) .

وتنشط المستقبلات (M) السمبثاوية قبل الشبكية بالأسيتيل كولين يثبط  
 أفراد النورإبينفرين في نهايات النورأدرينال إيرجيك كما يثبط الأسيتيل  
 كولين أفراد نفسه (تغذيه رجعيه سالبه ) كما بالشكل السابق .  
 ويفرد النورإبينفرين بواسطة تنشيط نهايات العصب النورأدرينال  
 إيرجيك لمستقبلات بيتا- أدرينال إيرجيك على أنمجة القلب ولكن أيضا  
 المستقبل الأدرينال القليل شبكي (  $\alpha_2$  ) على النورأدرينال إيرجيك و الكولين  
 إيرجيك وربما هذا يثبط أفراد النورإبينفرين نفسه و الأسيتيل كولين .



شكل رقم (٧-٩):التداخل البعد والقبل شبكي للأسيتيل كولين والنورإبينفرين مع القلب

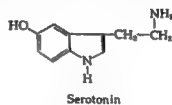
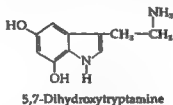
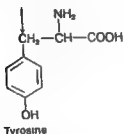
جدول رقم (٩-١) : بعض الجزيئات المدروسة كقنوات عصبية أو محورات عصبية ( Neuro modulators )

الليبيدات والبروتينات	الأمينات
شبيهه مستقبل الأفيون (Opiate)	<u>كاتيكول أمينات:</u>
بثيا - إندورفين (B- Endorphin)	دوبامين
إنكيفالين (Enkephalin)	نورإيبينفرين
فاسوبريسين (Vaso pressin)	إيبينفرين
أنجيوتنسين (Angiotensin)	<u>أمينات متبوعة:</u>
ثيروتروبين :المطلق للهرمون (Thyrotropin)	سيروتونين
نيوروتنسين (Neuro tensin)	أستيل كولين
سوماتوستاتين (Somatostin)	هستامين
Luteinizing Hormone(Releasing: LHRH)	أوكتوبامين
Corticotropin( ACTH)	تيرامين
كولي سيمستوكين (Cholecystokinin)	بيتا- فينيل إيثيل أمين
Vaso active intestinal polypeptide(VIP)	كاموسين ( camosin )
أوكسوتوكين (Oxotoxin)	<u>أحماض أمينية:</u>
جاسترين (Gastrin)	جاما - أمينو بيوتريك
جليوكاجون (Glyo cagon)	سبستوك
برولاكتين (Prolactin)	جليسين
إنسولين (Insulin)	أسبارتاتيك
(Follicle stimulating Hormone ( FSH )	ثايرين
	جلوتاميك
	برولين

## أماكن الفعل البيوكيميائي المتخصص للتفاعلات العصبية

(Special Biochemical Sites Of Neurotransmitters Action)

- بعض المواد الكيميائية تسبب تأثيرات مماثلة للناقلات بالمخ مثل :  
• هيدروكسي دوبامين : مـيـرـوتـونـين (Serotonine) والمسببة لخفض  
تعاطي مأكلات السيروتونين (٥،٦-داى هيدروكسي تربتامين) ،  
جدول رقم (٩-٢)  
•  $\alpha$ -ميثيل بارائيروسين : والمؤدى لإنخفاض الكاتيكول أمين بعد تثبيطه  
لإنزيم هيدروكسيلاتز أو إنخفاض السيروتونين لتثبيط الأنزيمات  
الضرورية لتخليقه كأنزيم التريوفان ديكاربوكسيلاتز (Tryptophan decarbo  
xylase بواسطة بارا كلورو فينيل آلانين .



ومثل هذه المواد يمكن أخذها بالطرف القبل شبكى وبآليه غير  
معروفه تخرب طرف العصب وقد يصل لباقي الخلية القبل شبكية . فى حين  
أن السيروتونين بالطرف البعد شبكى لا تتلف بأخذ مركب هيدروكسي  
دوبامين السام ( مماكن السيروتونين ) حيث ليس لها آليه لأخذه . ولهذا  
فالمركات المنفردة من السيروتونين تنخفض بشدة مسببه تغيرات فى السلوك  
المعتمد على مسارات السيروتونين بالمخ .

كذلك جزيئات الألكالويد الفطرى السام (Ergot) المؤثرة على  
المستقبلات السيروتونية (Sertonegenic) المستخدمة للسيروتونين فى النقل أو  
لإنخفاض الناقلات العصبية نتيجة آليات أخرى لتعاطي جرعات كبيرة من  
مونو صوديوم جلوتامات أدى لاضطراب وظيفة الإندوكرين العادية .

وهذه النتائج لن تؤدي لنقص تنظيم وأخذ الغذاء الناجمة عن موت إحدى مساحات الهيبوكامبوس ويبدو أن الخلايا قتلت لعدم إكمال نمو العائق الدموي المخي بها فيسمح بمرور تركيزات عالية من الأحماض الأمينية لنفاذية الخلايا المستخدمة للجوتامات كناقل عصبي .

ويؤدي التغير في مستوى الناقل العصبي لتغير العمليات البيوكيميائية و الفسيولوجية المعتمدة عليه بنفس درجة التغير إن لم يكن أكثر فتركيزه في مستقبله ذو وظيفة رئيسية في الهدم والتخليق و بالتالي فأى مادة تخفض تخليقه أو تزيد من إتهارة سيكون لها نفس الأثر في خفض تركيزه ، فالكالويد الريسيريبن (Reserpine) يخفض إنفراد الكاتيكول أمين من مخازنة وتكون النتيجة إنعكاس غير كامل وباليه غير معروفه فتتلف وتعاق العمليات المعتمدة عليه .

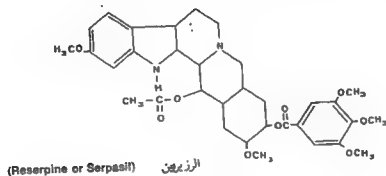
جدول رقم (٩-٢): العلاقة بين إعاقه ارتباط مركب الممسكرون (Muscaron)

بمستقبلات الأسيتيل كولين برووس الذباب المنزلى

بتركيزين من مركب النيكوتين و مماناته :

LD <sub>50</sub>	١٠ <sup>-٦</sup> مول	١٠ <sup>-٥</sup> مول	المركب
٥	١٠٢	٥٠	نيكوتين (Nicotine)
٤	٩٨	٢٥	أناباسين (Anabasine)
١٦	٩٢	٤٥	٣- بيريدل ميثيل إمين (3- pyridyl methyl imine)
١١	٩٧	٦١	٣- بيريدل ميثيل أمين (3- pyridyl methyl amine)
١٠٠<	.	.	ن. ن - داي إيثيل نيكوتين-أميد (N,N-diethyl Nicotinamide)
١٠٠<	.	.	ن- (٣ بيريدل ميثيل) مورفين (3 pyridyl - N methyl ) morphine

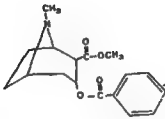
كذلك فالكالويد روالفيا (Rouwolfia) يخفض مخزن الكاتيكول أمين والنور إيبينفرين و الدوبامين و إندول أمين سيروتونين بالمراكز العصبية المركزية الطرفية فتضطرب العمليات المعتمدة عليه .  
كذلك يوقف العقار ميثيل بارايترومين تخليق الكاتيكول أمين لتنشيطه  
إنزيم تيرومين هيدروكسيلاز كما بالرسيربين .



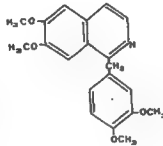
## تفاعل المستقبل :

تعد خصائص المستقبل أداءه جيدة لدراسة أليته و التي يمكن وأن تؤثر بها السموم ولقد نال المستقبل الأفيوني (Opiate receptors) أغلب الدراسات والأبحاث لدراسة الفعل المركزي للأفيون ومشتقاته كالهروين والمورفين كموا د مسكنة مخدرة (Narcotics) ففعلها المسكن والمنشط (عدم الإحساس بالألم مع الإنتعاش وعدم الخوف (Euphoric) ) وسميتها الحادة لأرتباطها بدرجة عالية مع المستقبلات الخاصة بالتنفس فيقل معدل التنفس وهذه المستقبلات مؤثرات فسيولوجية لنقل عصبي يتضمن العناية الفسيولوجية المعادية و المتأثرة بهذه المواد .

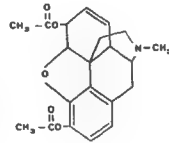
فالأفيون أو مضاده (Antagonists) يرتبط بأجزاء فرعية بدرجة عالية بالمخ فالأفيون المنشط يحل فسيولوجيا محل H-dibromo phenyl<sup>3</sup> (extrallorphan) من مخ الفران بينما المشابه الضوئي للأفيون الغير نشط (d-extrallorphan) .



(Cocaine) الكوكايين



(Papaverine) البابايرين



(Heroin) الهروين

وبعزل مواد التفاعل الداخلية المنشأ لهذه المستقبلات (سلسله من الببتيدات : إندورفين (Endorphins) إنكيفالين (Enkephalins) ) ويظهر أنها من منشأ هرموني كهرمونات أوليه (Prohormones) و التي ترتبط بقوة بالمستقبلات الأفيونية مسببه تغير في شكل البروتين المبرز للاسيتيل كولين

فيقل إفرازة فلا تصل الأشارات إلى المخ أو تصل أشارات قليلة فلا يتم الإحساس (الشعور) بها أى تسبب فعل تخديرى حيث تتفاعل الجزيئات التي تمر من العائق الدموى المخى مع هذه المستقبلات بعدة طرق :

• تفاعل مماثل لمكان الفعل (Situ) للناقل فتسبب إنقباض متحكم فيه بما يماثل الفعل .

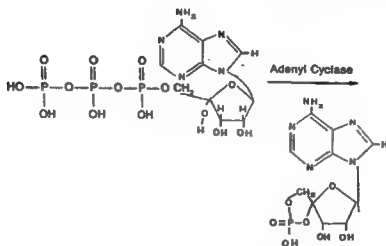
• يرتبط مع المستقبل بدون ما يسبب نشاط فإذا كان الارتباط قوى و

كافى لفترة فإن النتيجة ستكون تغير مادى حقيقى فى الأتران

(Homeostatic) -

والآليات المعوضة غالبا ما تنشأ ببعض أنواع التغيرات الثانوية .  
استمرار التعرض لمثل هذه المواد يؤدى للإدمان (Addiction) ومثلها مثل الكودايين والمورفين المستخلصة من نبات الحشخاش *Papver sommitferum* ويكون نتيجة التعرض المزمن لها (الأدمان) زيادة تركيز :

أ- أدينوسين مونوفوسفات الحلقي (c AMP) و الأنزيم المكون لها بالخلايا الحسية حيث ينشط هذا الإنزيم (Adenyl cyclase) بتأثير البروستاجلاندينات (Prostaglandines) حيث ترتبط المواد المخدرة بمراكز إستقبالها فتثبط الإنزيم الثانى فيخفض تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقي :



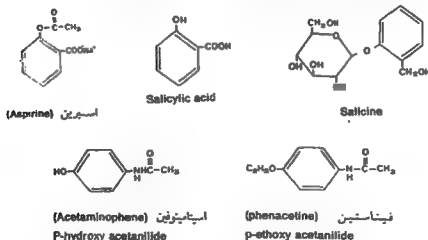
ATP  $\xrightarrow{\text{انزيم الأدينيل الحلقي}}$  cAMP



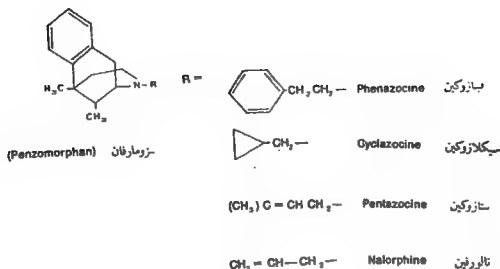
ولإبقاء الإنزيم في مستواه الطبيعي فإن تأثير المخدر يكون بإفراز المزيد من الإنزيم لرفع تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقي . وبانتهاء مفعول المخدر ( بتناقصه مع الأسيتيل كولين على مراكز الإستقبال التخديرية ويحل محلها بعد طردها ) يكون قد تكون تركيزات كبيرة من الأدينوسين مونوفوسفات الحلقي عن المستوى الطبيعي .

فالبروستاجلاندينات تتدخل في نقل السيالات داخل الخلايا ووقف العصارة المعدية وإنبساط الأوعية الدموية و الشعب التنفسية والعضلات الملساء و تجلط الدم و زيادة أو خفض الحرارة .

في حين المواد المسكنة غير المخدرة (Non narcotic analgesics) كالأسبرين (حمض الساليسيك) والمستخلص من لحاء نبات الصنصاف (Willow bark) في صورة ساليسين (Salicine) أو الفيناسئين (Phenacetine) و الأستامينوفين (Acetaminophene) والمؤثرة على مراكز مستقبلات الألم بالمخ فتعوق وصول الأشارات الحسية إليه أو تحد من تكون شبيهات الهرمون ( مثل البروستاجلاندينات) أو بالتأثير على تخليق أنزيمات خاصة .



أما البنزو مورفانات (Benzo morphans) فتعمل كمضاد لفعل المخدر (Opiate antagonist) علاوة على كونها ممكن جيد للألم فتحد من إفراز الأسيتيل كولين فيقل وصول السيالات العصبية للمخ وتؤدي لشلل وموت لوقف النبض أو التنفس .



في حين يتنافس الأسيتيل كولين على مستقبلات البروتينية بالطرف المقابل وهو ما يحدث أثناء التخدير أو حالات التسمم بالنيكوتين و الأتروپين و الكورينير .

أو أنها تؤثر بالتنشيط على أنزيم الأسيتيل كولين استيريز فيتراكم بدوره الأسيتيل كولين مؤديا لعدم إنتظام ضربات القلب مع التشنج والموت وهو ما يحدث مع غازات الأعصاب والسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية .

و يربط الناقل العصبي مع التنشيط التعاقبي لأنزيم أدينيلات سيكليز تزداد كما سبق كميات أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) تتدرجيا ( لتحلل جزيئات أدينوسين تراهي فوسفات (ATP) ) ومن هنا يمكن وأن تعمل دورها المباشر في النقل للنبيضة حيث أن التغيرات في مستواها مرتبط مؤقت فسيولوجيتها علاوة على أن لهذه الأنزيمات نشاط في نقل أيون الفسفرة البروتونية .

كذلك فعندما تتداخل السموم مع مستويات النيوكليوتيدات الحلقية المقابلة للتخليق أو الهدم الإنزيمي السابق تؤدي لتغير في وظيفة الجهاز العصبي

كالتعرض المزمن للألكالويدات : مثيل الزانثين والكافين و الثيوفيلين بالقهوة وتأثيرها على وظيفة النيوكليوتيدات الحلقية فتثبط إنزيم فوسفو داي استيريز (Phosphodiesterase) الهادم للأدينوسين مونو فوسفات الحلقى (c AMP) إلى أدينوسين مونو فوسفات (AMP) أو الهادم للجواندين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) إلى (s GMP) فتشوه قشرة نيفام (Lesch mypham) كما يحدث أثناء تطور الفئران بألبه تتضمن النيوكليوتيدات الحلقية ومستقبلات الأدينوسين بالمخ .

ويعتمد توليد ودمج الأشارات الكهربائية بالجهاز العصبي على اختلاف وتوزيع الأنواع الأيونية : توازن الأيون (Ion balance) وتنقله بالأسطح الداخلية للأغشية (Interfaces) وهو ما يتأثر بالعديد من الحالات البيوكيميائية مثل :

#### أ- النقل النشط للأيونات :

خاصة الصوديوم والبوتاسيوم و التي تؤدي لتطوير و نمو الجهد الكهربى فيمرور هذه الأيونات عبر الغشاء الخلوى للخلية العصبية يكون مصاحب لها إنزيم  $Na^+ / K^+ - ATPase$  الدافع للصوديوم للدخول والبوتاسيوم للخارج فتوقف نشاطها يؤدي لنقص بوظيفة عصب الخلية بطريقتين :

• فالإنزيم يعتمد على الإمداد المستمر للأدينوسين تراه فوسفات وعليه فالعوامل الكيميائية التي تنشط الأكسدة الفوسفورية تنشط مضخة الأيون بطريقة غير مباشرة .

• كذلك فإن انتقال الأيون يمكن تثبيطة بمواد تؤثر على الإنزيم مثل جليكوزيد أو أوفالين (Ovaline) أو الرصاص

ويمكن تنظيم نشاط الإنزيم بمستويات من الكالسيوم أو الكالسيوم المنظم بالبروتين و الذى يعمل كمنشط للإنزيم فارتباط البروتين المنظم (Co-bonding regulatory protein) يتضمن تحكم أنزيم أدنينيلن سيكليز وأنزيم النيوكليوتيد فوسفوداي استيريز الحلقى (c-Nucleotide phosphodiesterase)

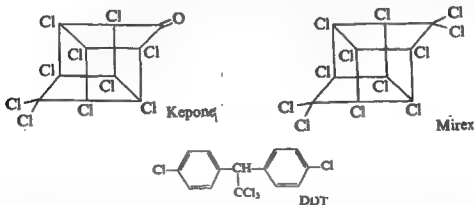
#### ب- التفاعلية الاختيارية للغشاء :

وتؤدي جزئيات السم المعزول من بيض السمك وكبد المسمى تترادوتوكسين (Tetradotoxin) إلى وقف زيارة التوصيل لقناة الصوديوم لتولد

جهد الفعل والمضاد لمجموعه الكلويدات الثبات (Grayans) و التى تسبب زيارة إزاحة نفاذية الصوديوم .

و الإحتياجات الكبيرة و الثابتة من الطاقة للجهاز العصبى تجعله شديد الحساسية للعوامل المؤدية للإضطراب التمثيلى الوسطى (Intermediary metabolism) مثل المواد المؤدية لإضطراب القشرة التأكسدية أو أنظمة تمثلية يمكنها وأن تخرب الخلية بتأثير متتابع على خلايا أخرى تتصل بالخلية المخزية (كالمعادن الثقيلة) .

و هناك عامل آخر هام وهو دمج الأغشية بمحاور الخلايا العصبية ذات الغمد الميلينى المحيط بها فيتكون من طبقات متمركزة كغشاء سطحى للخلايا المتخصصة ( أوليجو دندروسيت ) فالغشاء ما هو إلا عائق لهجوم جزيئات السموم الهيدروكربونية الكلورونية العضوية مثل دنت (DDT) و الميركس (Mirex) و المذيبات كالهكسان و التى تخرب الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية وبدرجة كافية فى التنفس الطرفى (Terminal respiration) أو وظيفة الأوعية القلبية مسببة موت المخ بطريقه غير مباشرة .



وتؤدى الأفعال الأولية للسموم العصبية (Neuro toxicants) لخفض الناقلات المتخصصة و التى تعد كأداة لإختبار استجابته فهذه المركبات مماكنات للكاثيكول أمين و الذى يمكنه التفاعل مع هذه الأماكن عند النور إينفرين أو الدوبامين الموجودة و إليه قطعها على أنظمة الأخذ الشبكية ، فمجرد أخذه بالطرف القريب يسبب تخريب نهاية العصب بألية أكسدة تتضمن شقوق حرة أو أنيون أكسيدى ، فتعاطى الفئران لكميات صغيرة من ٦-هيدروكسى

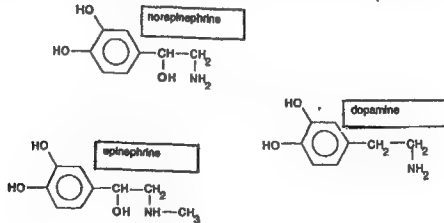
دوبامين ( كاتيكول أمين ) تؤدي لفقد مستمر لأكثر من ٩٠ % من محتوى النورايينفرين والدوبامين .

فالعقاقير المؤدية لتثبيط أخذ العصب للنورايينفرين سوف تفصل بنهاية العصب المحتوى على النورايينفرين . والعقاقير المؤدية لتثبيط الإنهيار التأكسدي للكاتيكول أمين فتعزز السمية بوضوح لمركب ٦- هيدروكسي دوبامين .

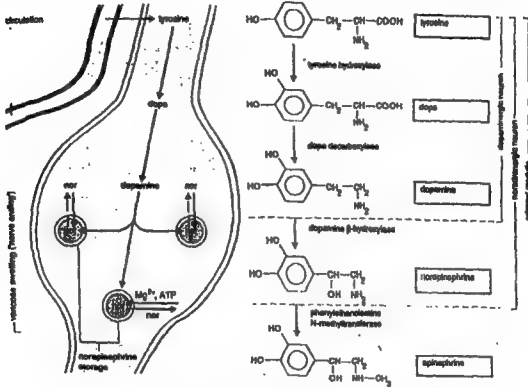
أما الفعل الثانوي للناقل فتحدث تثبيط شديد في إختلال الخطوة (Alaxia) وفقد القدرة على الكلام (Aphagea) و (Adipsia) عقب المعاملة مباشرة ويكون هذا التأثير الحاد لسمية مركب ٦- هيدروكسي دوبامين مميت إذا ما قيس كضمان كافي للتغذية .

وطالما أنه يؤثر على الغذاء لمدة أيام عقب المعاملة فإن الحيوانات تظهر علامات إستشفاء خلال عدة أسابيع بعد التعاطي والنتيجة أن الخلايا العصبية الكاتيكول أمينية و التي شفيت لكن مازالت تعاني إنخفاض مساحي في الدوبامين المركزى أو النورايينفرين .

و إستعادة الوظائف الفسيولوجية المعتمدة على الكاتيكول أمين لابد وأن تتضمن المستويات المطلقة للناقل العصبى ، فجزئيات السموم تتبته مستقبيلات الكاتيكول أمين ( دوبامين - أبومورفين ) ثم بتعاطيها للحيوانات المشتفاه فإن استجابة السلوك تلاحظ أكبر عما بالكونترول وتعرف بظاهرة الحساسية الفائقة (Hyper sensitivity) وتعكس آليات الوظيفة المسترجعة بعد تناول السم .



التخليق الحيوي للناقل العصبي أدرينالين (Adrenaline) :  
يعد الأدرينالين الوسيط الكيميائي الناقل لنقط الالتقاء التشابكي  
بالتنبيات . و يتم تخليقه من الحمض الأميني تيروسين ( Tyrosine : Tyr ) بغدة  
فوق الكلية كما تمثله الخطوات التالية :



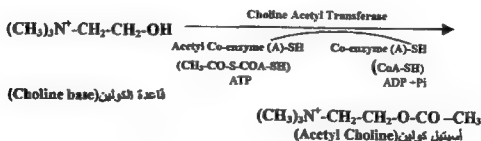
ويتم إفرازه بالمواد النخاعية للغدة الكظرية ( فتحتوى طبقة النخاع و  
الغدة التي تزن ١٠ جم بالإنسان على ٥ مللجم أدرينالين ويحتوى دم الإنسان  
على ٠.٠٤ ميكرو جرام / جم أدرينالين و نورأدرينالين وتتراكم بصورة  
أملاح للأدينوسين ترى فوسفات بأطراف الخلايا العصبية وينطلق منها عند  
تعرض الألياف للإثارة (Excitation) فتؤدى لإتصال كيميائي بين طرف الليفة  
العصبية و الخلية أو بين خليتين عصبيتين .

و يوجد الأدرينالين فى صورة متشابهات: أيزومرات (Isomers) ضوئية  
إحتوائه على ذرة كربون غير متمثلة وتكون الصورة ذات الدوران لليسار  
كثفا من الصورة ذات الدوران لليمين بحوالى ١٥ ضعف .

وللأدرينالين و مشابهاه ( متشاكلاته ) تأثير على الجهاز الوعائى فيرتفع  
أيض الكربوهيدرات فيزيد هدم الجليكوجين بالعضلات لتحويل أنزيم  
الفوسفوريلاز (Phosphorylase) من صورته الغير فعالة للصورة الفعالة تحت  
تأثير وجود الأدرينالين •

### التخليق الحيوى للأستيتل كولين Acetyl Choline ( A.Ch.) Synthesis

يعد الأستيتل كولين الوسيط الكيمائى الناقل (Chemical mediator) بنقط  
الإلتقاء التشابكى الكولينى (Cholinergic) بالتنبىات والحشرات •  
ويتم تخليقها بالميتوكوندريا (كما تخزن بها) من خلال عمليه أستله  
(Acetylation) لقاعدة الكولين بأنزيم الكولين أستيتلاز (Choline acetylase)  
والموجود بكميات فى محاور العقد العصبية مع أنزيم الأستيتل كولين  
استيريز (Acetyl Cholinesterase A.Ch.E.) وتتم عمليه الأستله فى وجود  
الأدينوسين تراكى فوسفات (Adenosin tri phosphate : ATP) والمرافق الإنزيمى  
(أ) (Co-enzyme A) و الخلات (Acetate) حيث تتضمن عمليات التخليق  
تغيرا بيوكمائيا بالخلية :

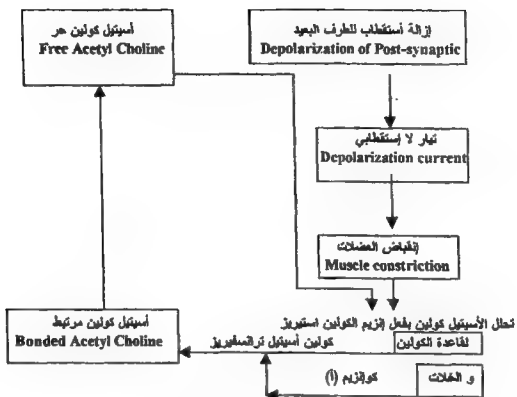


وينفرد الأسيتيل كولين بالشبك العصبية بعد تخليقه عند انتقال السيال العصبى وعقب انتقال السيال العصبى يتم تحليله مباشرة ( عقب أداء وظيفته مباشرة ) بأنزيم الأسيتيل كولين استيريز إلى قاعدة الكولين و الخلات مرة أخرى ، لذا فعند تثبيطة (Inhibition) بالسموم العصبية و السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية فتؤدى لتراكم مادة الأسيتيل كولين بدون تحلل إلى قاعدة الكولين و الخلات فتؤدى بدورها لتثبيته مستمر من الميالات العصبية التى تنتقل فى النهاية للمستقبلات العصبية الحسية خلال الخلايا الحسية بال عقد العصبية فتلتقط بالعصب المساعد ثم تمر منه للعصب الحركى فتؤدى لرد فعل متصل يؤدى بدوره لإجهاد النسيج العصبى فيفقد حساسيته وتقف أعضاء كثيرة عن تأدية وظيفتها علاوة على فقد المستمر فى الطاقة لإستمرار التثبيته و ما ينجم عن ذلك من رجفات (Tremors) ورعشة تنتهى بالشلل .

أما فى حالة عدم التثبيته ( العصب المسترخى (Resting nerve) ) حيث يكون الأسيتيل كولين مرتبط بالليوبروتين وبصورة تحميه من نشاط الأنزيم و يكون تركيزه بالصورة المرتبطة ثلاث أضعاف تركيزه بالصورة الحرة ولكن عند حدوث السيال العصبى تنفرد بصورة حرة ويرتفع تركيزه إلى ٢٠٠ ميكروجرام / جم من وزن النسيج .

وعمليات تخليق الناقل الشبكي : الأسيتيل كولين والمتضمن لتغيرات بيوكيميائية فإن أنزيم الأسيتيل كولين كما سيظهر فيما بعد له أهميه كبيرة على هذه الحلقة لأن تثبيطة يؤدى لتراكم الأسيتيل كولين الحر بالشق العصبى الشبكي ( Synaptic cleft) مما يؤدى لإضطراب المرور العادى للسياالات العصبية فتتقبض العضلات و التى تتحول لشلل يرافق صفات السمية الذاتية ، شكل رقم (٩-٨) .





شكل رقم (٧-٩) : رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق الأسيتيل كولين وتخزينه و إفرازه

وهناك العديد من الطرق المؤثرة على الناقل العصبي الكولين إيجيك  
المخلقة كما بالجدول التالي رقم (٣-٩) :

**جدول رقم (٩-٣) : التأثير على الناقل العصبي : كولين إيريجهك**  
(Cholinergic)

المنبط (Inhibitor)	الهدف (Target)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ترائي إيثيل كولين - داي إيثيل أمينو إيثانول</li> <li>• ناقل عصبي مزيف (False transmitter)</li> <li>• توكسين البوتولينوم (Botulin) ومخدرات الموضعية - نقص الكالسيوم - زيادة الماغنسيوم</li> <li>• الكورير (Curare) كمستقبل نيكوتيني هكساميثونيم ( كمستقبل نيكوتيني - أتروبين كمستقبل مسكريني</li> <li>• نيوراسم - تجمين - فيسولستجمين - ألكيل فوسفات</li> <li>• ٣-هيمي كولينيم (3-Hemi Cholinium)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تخليق الأسيتيل كولين بآنزيم الكولين استيل ترانسفيراز</li> <li>• تخزين الأسيتيل كولين في حويصلات بالنهايات العصبية الكولونية</li> <li>• إفراز الأسيتيل كولين مع المستقبلات البعد شبكية</li> <li>• ارتباط الأسيتيل مع المستقبلات الهدف شبكية</li> <li>• تحلل الأسيتيل كولين بآنزيم الأسيتيل كولين استيراز</li> <li>• النقل عبر الأغشية وإعادة أخذ الكولين للخلية العصبية الكولونية</li> </ul>

و لكي يكون الأسيتيل كولين نشط حيويًا ( يرتبط بالمستقبلات وينشطها ) فتشحنة موجبة تتكون على ذرة النيتروجين وشحنة سالبة نميبا تتكون على ذرة الكربون ورابطة أستر ذره الأكسيجين ( كما بالأسيتيل كولين و الإيزرين و المسكرين و الفوستجمين و النيكوتين )

والمضاد والقادر بوضوح في الجهاز العصبي اللاإرادي (Autonomic) بين :

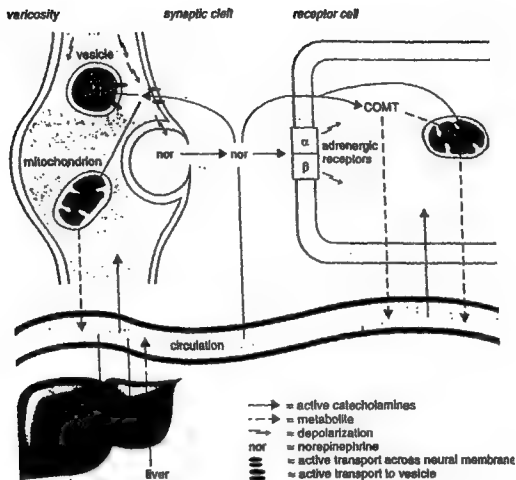
المستقبلات (N) النيكوتينية القبل عقدية : نيكوتين (بالجزئي مركز شحنة موجب وسالب )  
والمستقبلات (M) المسكرينة البعد عقدية : مسكرين (بالجزئي مركز شحنة موجب وسالب )

ويلاحظ أن عامل التضاد ( كمثبط لأنزيم الكولين استيريز ) وهما فيثوستجمين و النيوستجمين كذلك ٣-٥ هي كولينيم يعد كمضاد منافس فهو يثبط أخذ الكولين بعد تحلل الأسيتيل كولين بفعل الأسيتيل كولين استيريز وهذا ما يثبط تخليق الأسيتيل كولين .

أما تراهي إيثيل كولين و داي إيثيل أمينو إيثانول و تركيبات كولونية أخرى قريبة الشبه في التركيب تثبط تخليق الأسيتيل كولين أو تسبب تكوين ناقلات عصبية مزيفه .

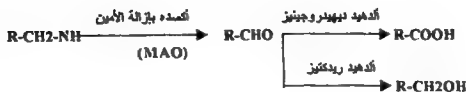
والعشك الكولونية (Cholinergic) توجد أيضا في الجهاز العصبي المركزي في المركز التنفسي ، ففي نهاية العصب السمبثاوي حيث النور إيبينفرين كناقل عصبي فيستأنف أولا أخذه ثم التمثيل للنور إيبينفرين و الذي ينهي تأثير الناقل ، شكل رقم (٩-٨) .

ونشاط العصب السمبثاوي البعد عقدي يمكن وأن يسبب حالة عدم استقطاب (Depolarization) فينفرد النور إيبينفرين بواسطة (Exocytosis) وتلعب أيونات الكالسيوم و الأدينوسين تراهي فوسفات دور أساسي فينتشر النور إيبينفرين للخلايا المتأثرة و التي عندها يمكن و أن تسبب تأثير بواسطة المستقبلات ألفا وبيتا أدرينال إيريجهك وكمية قليلة فقط من النور إيبينفرين



شكل رقم (٩-٨) : إنفراد و تمثيل النورإيبينفرين الغير نشط

تتفرد وتظهر في مجرى الدم بينما حوالي ٩٠ % تمتص في توسيع الأوردة (Varicosity) وهي بصيالات بروتين في نهايات العصب السمبثاوى .  
 و النورإيبينفرين داخل الخلايا العصبية لا يخزن في الحويصلات ولكن يدخل تفاعلات أكسدة بإزالة الأمين في الميتوكوندريا ويصلمة أنزيم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase : MAO):

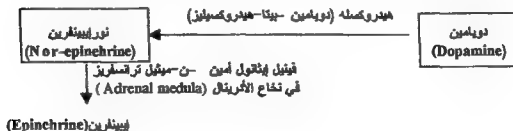


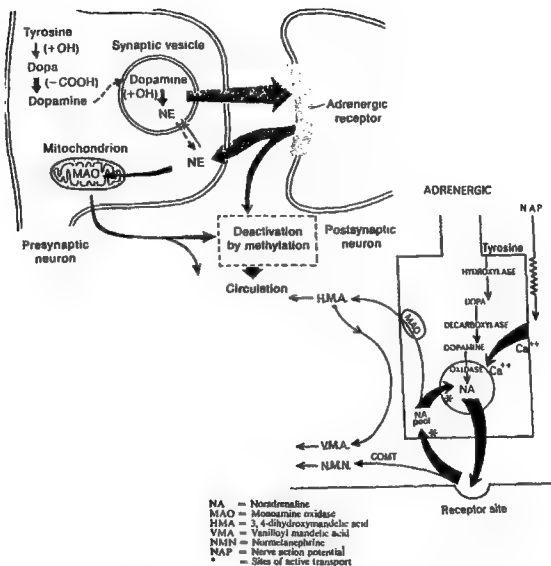
و الأدهيد المتكون كوسيط يخلو أو يؤكسد بتفاعلات متعاقبة والممثلة الغير نشطة تنتشر في مجرى الدم . ويزال من النور إيبينفرين في العضو المؤثر (Effector) مجموعه الأمين بالأكسدة أو بالميلة على ذرة الأكسجين بانزيم كاتيكول أكسجين مثيل ترانسفيريز (COMT) .  
و الكاتيكول أمينات و التي تتور مع مجرى الدم تمثل بالكبد بواسطة إنزيم مونو أكسجين أكسيديز (MAO) و الكاتيكول أكسجين مثيل ترانسفيريز .

وعملية تخليق و تخزين النورايينفرين أيضا تكون هدف للمواد السامة والملوثات البيئية ، شكل رقم (٩-٩) .

فالحمض الأميني تيروسين (Tyrosine: Tyr) يمتص من تيار مجرى الدم بالخلايا العصبية وتحدث له هيدروكسلة بأنزيم تيروسين هيدروكسيلاتز فقى السيٹوسول توجد الدوبا (دای هيدركسى فينيل الآتین) تتكون وهنا تحدث عملية ديكربوكسلة (إزالة الكربوكسيل) بواسطة أنزيم دوبا ديكربوكسيلاتز إلى دوبامين (٤،٣ - دای هيدروكسى فينيل إيثيل أمين) .

و إليه الانتقال التي تؤكد أخذ الدوبامين إلى الحويصلات وهو مما يحدث عند التخليق في الخلايا العصبية من النوع : دوبامين إرجيك في نهايات الجهاز العصبي المركزي و أيضا يعمل الدوبامين كناقل عصبي .





### شكل رقم (٩-١): كيميائية تخليق و تخزين الإبينفرين

في الحويصلات حيث بعد إفرازه فإن كمية من التور إبينفرين (تور  
 فرينالين) تعود مرة أخرى التهيئة القابل شبكية وهنا فإن بعض  
 منها يزال تنشيطه من خلال صلبة موكلة و يصل بعيدا بالدم ، أما  
 التور إبينفرين (تور فرينالين) المستويلازميلها أن يؤخذ إلى  
 الحويصلات الشبكية أو تنهار حيوية بواسطة إنزيم مونوأمين  
 أوكسيداز (MAO)

ففى الحويصلات الخاصة بالخلايا العصبية من النوع : نورأدرينال إيرجيك يحدث للدوبامين هيدروكسلة (Hydroxylation) بأنزيم دوبامين بيتا- هيدروكسيليز إلى نورإيبينفرين فى حين أنه فى نخاع الأدرينال (Adrenal medula) يتكون الإيبينفرين من النورإيبينفرين بأنزيم فينيل إيثانول أمين - ن-ميثيل ترانسفيراز .

وليس فقط الأمينات الأحادية مثل النورإيبينفرين و الدوبامين أو السيرتونين تلعب دورها كنواقل عصبية بالجهاز العصبى المركزى فالأحماض الأمينية مثل جاما- أمينو بيوتيريك ( GABA ) أيضا ناقلات عصبية هامة . وعدم استمرارية توصيل العصب والناقلة بسبب النقل الشبكي تكون فرصة مفيدة للمواد الكيميائية الفارماكولوجية لتدخل فيها و هنا غالبا ما تحدث أيضا تأثيرات عصبية سامة .





## الباب العاشر

طبيعة مستقبل الأسيثيل كولين

واستجابته للسموم و الملوثات البيئية



طبيعة مستقبل الأستيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية  
A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental  
Pollutants

تعد طبيعة مستقبل الأستيل كولين بروتينية التركيب و مكونة من الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربائية منها ( Electronic organs ) . حيث تمثل الأحماض الأمينية القاعدية منها ١١-١٢ % مول / جزيئي بينما الأحماض الأمينية الحامضية تمثل نسبة ١٩-٢٦ % مول / جزيئي حيث النسبة المئوية لحمض الأمبارتيك أكبر من النسبة المئوية لحمض الجلوتاميك.

ويعكس هذا المحتوى العالي من الأحماض الأمينية بالمستقبل إنخفاض نقطة الأيسو اليكتريك ( Iso electric point ) و المساوية لحوالي ٤.٨-٤.٨ % بالأعضاء الكهربائية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخلية أو المدموجة و التي تتخلل طبقتي الليبيد ، كما أن له قطبية منخفضة ، جدول رقم (١٠-١) .

وبالنسبة لعدم إمكانية تقدير حمض التريثوفان وربما يرجع ذلك لتداخل المواد المنظفة (Detergent) أو لإختلاف الأنواع حيث أن إشارة جزيئي المستقبل يظهر منحني فلورسنس عند طول موجي قدره ٢٩٠ نانوميتر مماثل للتريثوفان عند طول موجي قدره ٣٣٦ نانوميتر .

وهناك احتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربائية هو بروتين مرميثون أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التي أمكن ترسيبها بمركب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفوليبيدات ( أشد أعلقته للأستيل كولين المرتبط مع المستقبل عقب تعرضه لإنزيم الفوسفو كينيز ) ولكن بتحليل الفوسفوليبيدات بالمستقبل كانت أقل من ١ % أما المستقبل برأس الخباث فيظهر أنه فوسفوليبيد بروتين لذوائها البسيط أثناء التجنيس .

ويصعب تقدير الوزن الجزيئي للمستقبل بالفقاريات للإحتياج لمنظف (Detergent) يبقى في صورته الذاتية حتى بعد التنقية وكان أعلى تقدير لوزنه هو ٤٥٠٠٠٠ وباستخدام صوديوم نوديسيل سلفات (S DS) جيل إليكتروفوريسس إنخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠ - ٢٦٠٠٠٠ والنجاح في اختزال تركيز التريتون (Triton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثمانى جزئيات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيسمح باستخدام سرعة الترسيب والأثران لتقدير الوزن الجزيئى حيث بلغت وزنها فى التكتلات ٣٣٠٠٠٠ - ٦٦٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% تريتون.

وطالما أن الوزن الجزيئى المقابل لموقع واحد مرتبط بالأسيتيل كولين ٨٣٠٠٠ - ١١٢٠٠٠ وأن البروتين المتفكك بمادة (SDS) إلى تحت وحدة كبيرة ذات وزن ٤٦,٠٠٠ فإنه من المحتمل أن ثلاث من تحت الوحدات ذات ٢٣٠٠٠٠ تتكون من عدد من البروتوميرات (Protomers) أى وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦٠٠٠ . فإذا كان الوزن الجزيئى للمستقبل ٦٦٠٠٠٠ و البرتومير ١١٠٠٠٠ و الجزيئى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولة ستكون ٣٣٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠ .

وأعطت تجارب الإليكتروفوريسس على السمك من النوع : *Electrophorus electricus* و عضلات الفقاريات منحنىات جرعة- إستجابة سيمبويدية وهو ما يشير إلى تساهمية موجبة : فعندما يرتبط جزيئى مع تحت وحده تحت لتغيرات ثلاثية الأبعاد فى تحت وحده أخرى لتصبح أكثر إستقبالا لجزيئى ثانى فربما تعزى بيانات الإليكتروفوريسس للتفاعل التساهمى فى مرحلة الارتباط أو التأثيرات الأخيرة على سلسلة الحوادث المؤدية للاستقطات :

فى البدايه وعند ارتباط الرابطة الكولونية للمستقبل عند أعلى تركيز للربط حيث أعطت علاقة خطية متبادلة وتركيز المرتبط ، كذلك ظهرت التساهمية الموجبة للأسيتيل كولين المرتبط عند ارتباط تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) كذلك ديكاميثونيم (Decamethonim) .

جدول رقم (١٠-١) : تكوين مستقبل الأسيتيل كولين  
للأعضاء الكهربية بطرق مختلفة *Torpedo marmota & Electrophorus electricus*

المض الأمني	مستقبل الأسيتيل كولين			إلكتروفور الأسيتيل كولين استيريز		
	طريقة الدراوى	طريقة klett	طريقة Meunier	طريقة Leuzinger	طريقة Dudai	طريقة Rosenbery
لوسين	٦,١	٥,٧	٦,٣	٤,٣	٤,٨	٤,٤
فونيل الآئين	٤,٤	٤,٤	٥,١	٥,٣	٥,١	٥,٣
هستكين	٧,١	٧,٨	٧,٢	٧,٣	٧,١	٧,٣
تريثوفان	٧,١	١٠,٠	٧,٤	٧,٠	١٠,٠	٧,٠
لوجنين	٣,٥	٥,٣	٤,٢	٥,٤	٥,١	٥,٧
إسبارتوك	١١,٨	١٤,٤	٩,٨	١٠,٨	١٧,٦	١٣,١
ثيرونيون	٦,٣	٧,٠	٦,٠	٤,٣	٤,١	٤,٥
تيروسين	٣,٦	٥,٠	٣,٨	٣,٨	٣,٩	٣,٦
سريت	٧,١	٧,٧	٨,٢	٦,٩	٦,٨	٦,٨
جلوتاميك	١٠,٧	١٢,٨	٩,٠	٩,٤	١١,١	١٠,٤
بروانين	٦,٢	٧,٣	٦,٧	٨,١	٧,٠	٥,٤
جلوسين	٦,٤	٧,٤	٤,٨	٧,٧	٨,٨	٩,٧
الآئين	٦,٠	٧,٣	٥,٤	٥,٥	٧,٤	٦,٢
هيمى سيمتكين	٧,٠	١,٨	١,٧	١,١	٠,٩	١,٦
فلانين	٥,٥	١٠,٨	٦,٩	٧,٠	٦,٩	٧,١
ميثوانين	١,٧	٧,٥	٣,٤	٣,٠	١,٣	٢,٧
ليوسين	٩,٣	١٣,٢	١٠,٧	٩,٠	٨,٢	٨,٦
ليوسايوسين	٩,٢	٨,٠	٨,١	٣,٧	٤,٠	٣,٨

وعند تركيزات رابطة عالية  $١٠^{-٧}$  -  $١٠^{-١٠}$  مolar فإن الميل المنخفض  
للارتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك  
التورييد الكهربى *Torpedo marmota* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالى  
و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلة  
على المستقبل أو على مواقع فى جزئيتين مختلفين كلاهما نيكيريتى و المعاقة

كلها بالسوموم العصبية والبديل إحداهما يمكن تقيده بالمستقبل بالطرف البعد شبكى (Post-synaptic) و الثاني مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكتروفوريس على الضفادع فأفترض وجود مجموعتين للمستقبلات ووجود مستقبلات الجلوتامات بعضلات الجراد ( ولكن عملية التنقية لا تميز بين هذه الجزئيات الكبيرة أو أنه أثناء عمليات التنقية فإن مجاميع عدة جزئيات بالموقع النشط تتأكد أو تختزل أو تتخلل المستقبل وهو ما يخفض ميلها .

وينخفض الميل عند التركيزات العالية من الرابط لوجود تساهم سالب بين تحت الوحدات بالمستقبل لأن تحت وحدتين بروتينيتين ترتبط بالجزئى الأول فتحت على تغير شكلي يؤدي لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التالى ومن هنا يستنتج أن جزئيات مستقبل الأسيتيل كولين ربما تتكون من مستة تحت وحدات وتظهر تساهم موجب عند تركيزات رابطة منخفضة فإذا تغير أو إنقلب ترتيب المستقبل ( Turnout ) ليظهر تساهم سالب كما لا يمكن أن يظهر تماثل فى إظهار كلا نوعى التساهم فى ارتباطه بالرابط و ارتباط الناقل بمستقبله يحدث تغيرا بالأبعاد الثلاثية بالمستقبل و بالتالى يزيد من تدفق الأيونات ضد التدرج الكهرو كيميائى (Ion flux down electrochemical gradient) خلال بوابات الغشاء والمنظمة بجزئيات الإيونوفور ( Ionophore ) أو الليروتين البوابى أو التوصيل الأيونى المعدل (Ionic conductance modulator) .

وليس معروف عما إذا كان الجزئى القنوى هو جزئى أو يساهم عن قرب مع الجزئى الحامل للموقع الرابط للناقل (المستقبل ) وطالما أن كل قسلة تفتح بفعل جزئى أو جزئيات/ مستقبل أو ناقل واحد لكل عدة مستقبلات و هو ما لم يميز .

و بالنسبة لمستقبل الأسيتيل كولين فيرتبط أو يزدوج مباشرة ببوابة البروتين أو غير مباشرة بإنزيم يكبر الرسالة بإنتاج رسالة ثانية مما كنه لطريقه إزدواج هرمون المستقبل فى نيوكليوتيد حلقى : جوانيل سيكليز (Guanyl cyclase) .

ومنذ لحظة معاملة الأسيتيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانيديين مونو فوسفات الحلقي (c GMP) الذى يفسفر البروتين البوابى لعلاج فتح القناة .

وبعض الشبك تكون مثارة لأن فتح البوابات يؤدى لدخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم مسببا حالة لاستقطاب متمركز بالغشاء البعد شبكى (Post-synaptic) .

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابة البروتين المزدوج مع مستقبله و الذى يخدم كميز (Discriminator) ليميز النبضة الكيميائية الملائمة .

وفعل الناقل ينتهى بتخلله من المستقبل (فارتباطة به عكسى ) و بانخفاض تركيزة فى الشق التشابكى . وربما هذا النقص يحدث بتحللة مائيا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخلية العصبية ( كما بالشبك الأدرينالية ) أو بإشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأسيتيل كولين استيرز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكولينى و من أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضوية (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرياماتية العضوية . أو السموم التى تؤثر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانسفيرز الداخلى فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الاسيتيل كولين ( البروتين المنغمى فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتبه بالأسيتيل كولين كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تنبيهها بالنيكوتين و مشاكلة وهى المسماء بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التى تعاق بالأترويين أو المستقبلات المسكرية كالموجودة بالعضلات الناعمة بالفقاريات و التى تنبه بالمسكرين و متشاكلته .

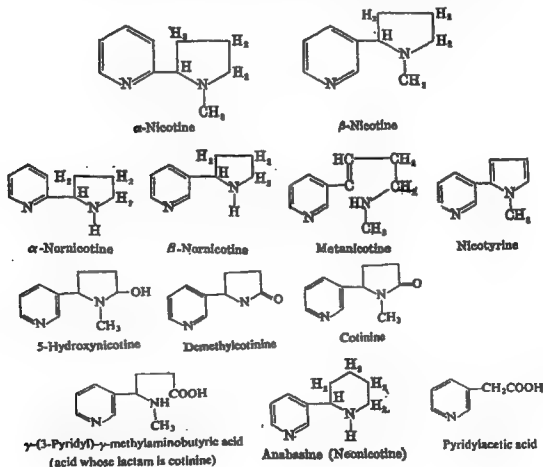
ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبة فى الماء ولا تحتوى على فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلها طبيعية ذائبة بالمنظفات وتحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوة

بالأسيتيل كولين حيث قيمة (K) له ١٦ ميكرومول مقارنة بميثاكتها  
بالقاريات (٢٠ ميكرومول) .

أمثله لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :

# ١- النيكوتين و مائكانة (Nicotine & Analogues) :

تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch. Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية.  
ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات في حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .







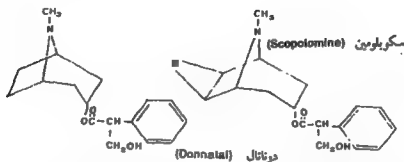
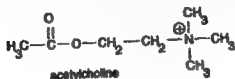
٦- الكالويد ساكسي توكسين (Saxi toxine) :  
و يستخرج من السوطيات *Dino flagellate* وهو من النباتات المائية  
المغمورة مائيا (Phytoplankton) . و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبي  
وهو ما يماثل فعل بترانو توكسين .

٧- تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :  
يعوق المستقبل النيكوتيني فيؤثر على الشبك القريب (Pre-synaptic)  
حيث تعتمد قوتها على الموائمة النسبية (Relative Affinity) للتركيب البنائي  
الكيميائي لها .

**الكيماويات المهدئة و المخدرة و استجابة الجهاز العصبي لها :**  
وهي كيماويات تؤدي للتخلص من التوتر (Tention) والقلق (Anxiety)  
دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثل هذه الكيماويات مع مركب  
السيروتونين (Serotonin) و المفز من الخلايا الحسية بالمخ في القجوات  
البين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (Serpasil)  
و مركب الكلوروبرومازين (Chlorpromazine) .



أما مركب دوناتال (Donatal) و مركب سكوبولومين (Scopolamine) فيتأفصا مع مركب الأسيتيل كولين (المفرز بالخلايا الحسية على مراكز الاستقبال المجاورة) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الارتباط بهما مع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوة الفعل المهدىء لها .



أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهي مواد تؤدي لتفقدان الحس العميق (تخدير عميق) والنعاس (Lethergy) ومعظمها مشتقات لحمض الباربيتوريك (Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحد من إفراز مركب الأسيتيل كولين في الشق التشابكي ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية (R<sub>1</sub> & R<sub>2</sub>) و بإحتواء أحدهما أو كلاهما على روابط زوجيه كما بالجدول التالي رقم (١٠-٧) :

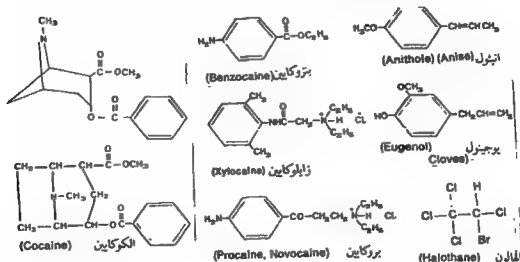


حامض البريتوريك

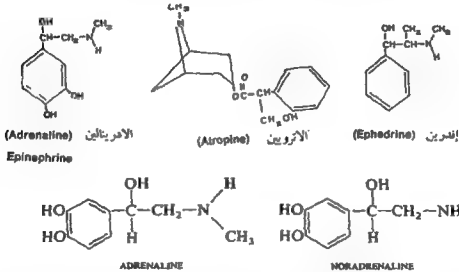
جدول رقم (١٠-٢): التركيب الكيميائي لمجاميع السلسلة الجانبية ( $R_1$  &  $R_2$ )

المركب	المجموعة $R_1$	المجموعة $R_2$
باربيتال	$C_2H_5$	$C_2H_5$
لومينال	---	$C_2H_5$
بيوتاربيتال	$CH(CH_3)(C_2H_5)$	$C_2H_5$
أميلال	$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	$C_2H_5$
نمبوتال	$CH(CH_3)(C_3H_7)$	$C_2H_5$
سيكونال	$CH(CH_3)(C_3H_7)$	$CH_2=CH=CH_2$

في حين أن الكيماويات المخدرة تؤدي لفقد الوعي و إسترجاء العضلات ولكن لا تتدخل في نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفزة للناقل العصبي ( تكسير الروابط الهيدروجينية بالبروتين فتقل عدد المراكز الفعالة المفزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالي إفراز البروتينات الناقله للسعال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعي مثل المركبات التالية رموزها :



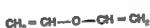
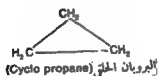
- في حين تؤدي الكيماويات المضادة للاكتئاب (Anti depressant stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبي وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :
- الأدرينالين (Adrenaline) : يؤدي لزيادة ضغط الدم و ذلك من خلال تنشيط عضلة القلب وتمدد العضلات الملساء بالرنشة فيزداد أخذ الأكسجين (فيؤدي لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف )
  - إفيدرين (Ephidrin) : فيقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
  - أتروبين ( Atropine ) : فيؤدي لإزالة تشنجات العضلات وتوسيع حلق العين ويستخلص من جنور نبات ست الحسن .
  - الكافيين ( Caffiene ) : كالموجود بالقهوة والشاي حيث يقاوم النعاس .



أما تأثير الكحوليات كالإيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطنة للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل في النهاية للكبد فيتأكسد في وجود المرافق الإنزيمي  $NAD^{+}$  إلى أسيتالدهيد و الذي يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم في النهاية إلى ثاني أكسيد الكربون والماء و طاقة .

والجرات القليلة منه فاتحة للشهية ( ٠,١ % بالدم ) ومنشطة لأجهزة الجسم ومخففة للتوتر والقلق وموسعة للأوعية الدموية فيخفض ضغط الدم

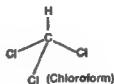
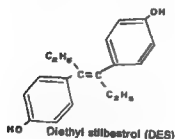
و بارتفاعها إلى ٠,٣% بالدم تؤدي لاضطراب وخلل عقلي وترنح بالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) و عسدم التركيز و صداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Coma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدي إلى تليف كبدى (Hepatic encephalopathy) بالإضافة إلى تلف غير عكسى بالجهاز العصبى المركزى . أما كحول الميثانول فيضعه ملامحرات تكفى للعمى وثلاثون ملليترات تكفى للموت حيث يتأكسد لفورمالدهيد بتجمع بالعين ويتفاعل مع بروتين الشبكية والخلايا البصرية . و زيادة أكسدة الفورمالدهيد إلى حمض فورميك ترفع حموضة الدم فيؤثر على العديد من الإنزيمات وتعالج مثل هذه الحالات بتعاطى كحول الإيثانول لتنافس جزيئاته مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيم كحول ديهيدروجينيز المؤكسد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .



ثنائي فيل إيثر (Divinyl ether)



ثنائي ايثيل إيثر (ether)



## الباب الحادى عشر

أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز  
والسموم الفوسفورية العضوية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها





## إنزيم الأسيتيل كولين استيراز (Acetyl Cholinesterase) :

يتكون إنزيم الأسيتيل كولين استيراز من سلسلة ببتيدية يحتوى سطحها على موقعين نشيطين هما :

### ١. الموقع الإستراتى : الحفاز (Esteratic site) :

وهو الموقع المناظر للمجموعة الإسترية ( $-CO-CH_3$ ) للناقل (أسيتيل كولين) ويحمل شحنة موجبة (Positive charge) . وهو الموقع المسئول عن عملية الأسلة (Acylation) حيث يرتبط بمجموعة الأسيتات ( $-CO-CH_3$ ) بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم (Substrate) ثم عن عمليات التحليل المائى لمجموعة الأسيتات المأسلة للإنزيم حيث يستقبل البروتون المنفرد الحر من التفاعل . ويتكون الموقع الإستراتى من المجاميع الدالة التالية ، شكل رقم (١-١١) :

### ١-١-١ مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين :

حيث ذرة الأكسجين بها ذات نيوكليوفيلية قوية وهو ما ينعكس على قيمة معدل التفكك ( $pK : > 11$  : Dissociation constant) حيث تتطور وتضع صفاتها بتأثير المجموعات الدالة بالأحماض الأمينية المجاورة على سطح الببتيد . وترتبط مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم بالموقع الإسلى ( $-CO-CH_3$ ) فتحدث عملية أسلة (Acetylation) وينتج عنها جزيئى إنزيمى مأسل (Acetylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الفوسفوري العضوية بإربطة المجموعة التاركة (Leaving group) فتثبط من خلال عملية الفسفرة (Phosphorylation) فينتج عنها إنزيم مفسر (Phosphorylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الكرباماتية العضوية من خلال عملية كربمة (Carbamylation) فينتج عنها إنزيم مكربم (Carbamylated enzyme) .

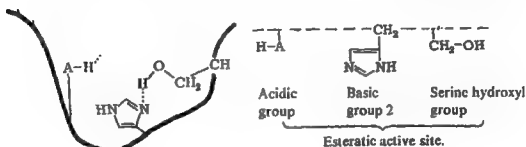
### ١-٢-٢ حلقة إيميدازول حمض الهستدين :

وهى حلقة الإيميدازول (Imidazol ring) المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الهستدين (His : Histidine) .

وتقوم الحلقة بتنشيط مجموعة هيدروكسيل حمض السرين لتساعد على حدوث عملية الأستلة حيث ذرة نيتروجين الحلقة ذات النيوكلوفيلية الكافية لدخول التفاعل .



٣-١- مجموعة كربوكسيل حامضية (Carboxyl group):  
وهي مجموعة كربوكسيل حامضية لم يميز الحمض الأميني المتصلة به لذا يرمز لها بالرمز (C-H) حيث ترتبط ذرة كربون مجموعة الكربونيل القطبية (Carbonyl group) مع الأكسجين الموجود بمجموعة أسيئات الكولين ، شكل رقم (١-١١) .



شكل رقم (١-١١) : الموقع الإستراتي يسطح إنزيم الأسيتيل كولين استيراز

## ٢- الموقع الأنيوني (Anionic site) :

حيث توقع وجود هذا الموقع من قبل نتيجة الإرتباطات والنشاطات للجزيئات المشحونة والغير مشحونة من مواد التفاعل وسلسلة متشابهاتها و المؤدية كمثبطات عكسية موجبة الشحنة ، شكل رقم (١١-٢) .

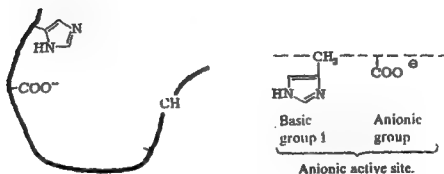
ويحمل هذا الموقع شحنة سالبة وهو المسئول عن توجيهه (Orientation) وجذب (Attraction) وربط (Binding) مادة تفاعلة الأساسية الأسيتيل كولين من الطرف الكاتيوني حيث يرتبط هذا الموقع بذرة النيتروجين الرباعية (Quaternary nitrogen atom) بقوى كولمب وهى قوى تجاذب كهروستاتيكية (Electrostatic Attraction forces) بين أيونين مختلفين فى الشحنة فيميل إحداها لفقد إلكتروناته فى حين يميل الآخر لإكتسابها حيث تلعب هذه القوى دور هام فى التوجيه المتخصص (Specific orientation) لجذب وربط جزيئات السم نحو الشق الفعال بالمستقبل الحيوى و الذى غالبا ما يكون سطح الإنزيم المحتوى على مجاميع متباينة متألنة لحد ما عند أس تركيز أيون هيدروجين معين وتظهر أهمية هذه القوى بصفة خاصة مع مركبات الأكسيم (Oxime compounds) و التى تسارع على إستعاده نشاط الإنزيم بعد فسفرته أو بعد كرمته .

فى حين أن قوى الإزدواج القطبى (Dipole - Dipole interaction) فهى قوى تجاذب إليكتروستاتيكي بين جزيئات السم والمستقبل من خلال الإزدواج القطبى- قطبى ( المركزى ) حيث أن أحدهما يكون غنى بالكثافة الالكترونية و الآخر فقير بها و بين جزيئى المستقبل (Receptor) والحامل لنفس مركزى الشحنتين لكنها متضادتان فى الإجهاد حيث يظهر التجاذب إليكتروستاتيكي للجزيئات القطبية الأخرى ذات الشحنات المختلفة المزوجة ( + ، - ) و التى تميل لأن ترتب نفسها فتحد من الإثارة ( الإهالة ) الحرارية الفاجمة عن حركتها وذلك فى صفوف من الأقطاب ثنائية الشحنة المختلفة فى نفس الوقت تكون متقابلة مع الأقطاب المخالفة فى الشحنة بالمستقبل فيحدث الإزدواج القطبى وتكون قوته ٥ كيلو كالورى/ ١ مول حيث يحدث هذا النوع من الارتباط خاصة بين جزيئات السموم الهيدروكربونية الكلورونية ومكونات الجبل العصبى : الوظيفة العصبية .

و يتكون الموقع الأنثوني ، شكل رقم (١١-٢) من المجاميع الدالسة  
(Functional groups) التالية :

١-٢ حلقة إيميدازول الحمض الأميني هستدين (Imidazole ring) :  
و هي حلقة الإيميدازول المعلقة بالسلسلة الطرفية للحمض الأميني  
هستدين وهي حلقة قاعدية التأثير وتكون في صورتها النشطة عند تركيز أس  
أيون هيدروجين (pH) أكبر من سبعة . وتقوم بتسهيل عملية التحليل المائي .

٢-٢ مجموعة الكريوكسيل الحامضية (Carboxyl group) :  
وهي مجموعة الكريوكسيل المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الجلوتاميك  
وهي مجموعة متأينة



شكل رقم (١١-٢): تركيب الموقع الأنثوني بسطح جزيئ الإنزيم

و جزئى أنزيم الكولين إستيريز ، شكل رقم (١١-٣) إما أن يكون :

١-أنزيم أسيتيل كولين إستيريز حقيقي:متخصص:أنزيم كرات الدم الحمراء:  
(Acetyl Cholinesterase : A.Ch.E) : True or Specific Acetyl Cholinesterase :  
Erythrocyte Acetyl Cholinesterase )

و ينتمى هذا الإنزيم لمجموعة إنزيمات كبيرة وهى مجموعة الإنزيمات المحللة و التى تقوم بتحليل المائى من خلال كسر أو شق ( Split ) مادة التفاعل الأساسية له (Substrate) وهى الأسيتيل كولين .

ويوجد هذا الإنزيم فى الأغشية قبل وبعد الشبكية (Pre & Post synaptic) فى المادة الرمادية (Gray matter) بالنخاع وكرات الدم الحمراء وبموقع الاتصالات العصبية بالفقاريات (Vertebrate neuromuscular junctions) وتنشيطه هنا (Inhibition) يعنى موت الكائن التدى .

ويقوم الإنزيم بتحليل مادة تفاعلة الأساسية وهى الأسيتيل كولين سريعا (عقب ملليثانيه ) فى المقام الأول عن أى مادة تفاعل أخرى حيث يزداد معدل تحليله لها بزيادة تركيزها تدريجيا وحتى  $3 \times 10^{-3}$  مولر بعدها ينخفض معدل تحليله لها تدريجيا لتنشيطه بها لهذا سمى بالإنزيم المتخصص (Specific Acetyl Cholinesterase) حيث يزال حمض الأسيتيك بالدم بينما الكولين تؤخذ بالخلاية العصبية و تستخدم لتخليق الأسيتيل كولين مرة أخرى .



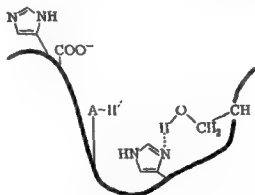
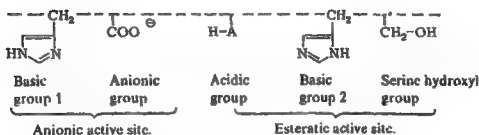
(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين



(Choline base : Ch-OH) قاعدة كولين

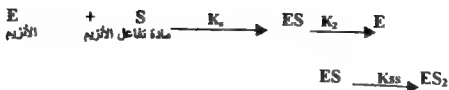
(Acetate) أسيتات

كما يمكنه تحليل الأسيتيل بيتا كولين (Acetyl B-Choline) و البيوتيريل كوليني (Butyric Choline) و البيوتيريك كولين (Butyric Choline) ولكن بسرعات أقل كذلك يمكن تحليل مادة تراي بيوتيريل (Tris butyryl) ولا يحلل مادة ميثيل بيوتيريل .

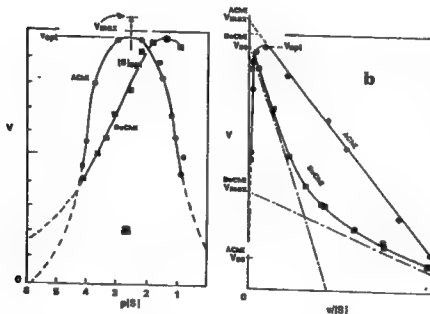


شكل رقم (١١-٣): المجموعات الدالة المكونة للموقعين الاستراتي والأنيونى بسطح جزئى أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز

ويلاحظ أن سلوك نشاط الإنزيم فى تحليل مادة الأسيتيل كولين ( مادة تفاعله ) بكرات الدم الحمراء فى البداية يزداد بزيادة تركيز مادة التفاعل حيث أفترض أن تكون الناتج الوسطى المعقد: معقد ميخائيل ومنتن (Michaeli & Menten complex) يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر وهو  $(ES_2)$  :



ويتوقع قيم لوغاريتم تركيز مادة التفاعل (s) P في مقابل سرعة التفاعل (v) نحصل على منحنى ناقوس متمائل شكل رقم (٤-١١)



شكل رقم (٤-١١): أ- منحنى تحليل مادة الأسيتيل كولين بإنزيم الأمستيل كولين استيريز (A. Ch.E.) و أنزيم البيوتريل كولين استيريز (Bu.Ch.E.)

ب- منحنى يمثل توقع قيم  $V/(S)$  مقابل  $V$  لكلا الإنزيمين

المباينين حيث:  $V_{max} > A.Ch.E.V_{max}$

$V_{max2} < Bu.Ch.E.V_{max}$

حيث :

$$V = V/(1 + K_s(S) + (S)^2/K_m)$$

و بتفاضلها نحصل على :

$$d(V-1)/D(S) = K_s \cdot d(s^{-1})/d(s) + K_m^{-1}$$

$$V = V_{opt} \cdot d(s^{-1})/ds = 0$$

$$(S)_{opt} = (K_s \cdot K_m)^{1/2}$$

$$V/V_{opt} = 1 + (K_s \cdot K_m)^{-1/2}$$

حيث قياس :

$V$  و  $K_s$  و  $K_m$  ثوابت هامة كصفات مميزة لمادة التفاعل ويسهلوا وجود مقارنة كمية بين مادة تفاعل وأخرى .  
وهذا الإنزيم هدف للمثبطات الإنزيمية مثل أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية بعائلاتها المختلفة وكذلك مجموعة السموم الكرباماتية .  
ويوجد هذا الإنزيم في الجهاز العصبي المركزي فقط بالحشرات ولهذا فمن الخطأ الذكر بأنه يوجد في الإلتقاء العصبي العضلي و التي ربما تحوى على الناقل العصبي جلوتامات كذلك فقد ذكر وجوه فقط بعضلات حشرة (Cricket) .

٢ - إنزيم الكولين استيريز الكاذب: الغير متخصص: البلازمي :

(Pseudo Cholinesterase : Non-Specific Cholinesterase : Plasmic Cholinesterase)

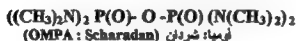
ويسمى هذا الإنزيم ببساطة بإنزيم الكولين استيريز (Cholinesterase) أو

أنزيم البيوتيريل استيريز (Butyryl esterase) .

ويوجد بالنخاع و بالمخ والبلازما أساسا والبنكرياس والكبد و الأنسجة العصبية والجهاز العصبي بالحشرات حيث يمنع الأسيتيل كولين من المرور من عضو لآخر . و مادة تقاطة الأماسية هي البيوتيريل كولين ثم البيوتيريل كولين و البنزويل كولين .



وتزداد سرعة تحليله لمادة تفاعله الاماسية وهى البيوتيل كولين  
 ينقص تركيزها فأقصى نشاط تحليلي له يكون عند تركيز  $10 \times 10^{-3}$   
 مولر وزيادتها عن ذلك لا يثبط الإنزيم كما يزداد نشاطه بزيادة طول السلسلة  
 الكربونية فهو أنشط على بيوتيرات الكولين عن الاميتيل كولين .  
 وتنشيط هذا الإنزيم لا يؤدي لضرر واضح حيث يتم فى الغالب بدون  
 أعراض تظهر الكائن ولكن مستوى التنشيط الحادث يعد كمعيار ( Index )  
 لقياس درجة التسمم حيث يتميز الإنزيم بشدة حساسيته لمركب الشردان  
 :أومبا ( OMPA : Octa Methyl Pyro Phosphate ) بما يعادل  $11300$  مره قدر  
 حساسية إنزيم الأسيتيل كولين استيراز الحقيقى المتخصص وتقل هذه النسبة  
 إلى  $4200$  مره مع مركب ميبا فاكس ( Mipafax ) .



وتوجد أشكال متعددة للإنزيم الواحد و المسماء بالأيزوزيم (Isozymes) أو  
 شبيهات الأنزيم و أمكن فصلها بالتفريد اللونى الدقيق الكهربى :  
 الأليكتروفوريسس (Electrophoresis) وقد يشار إليها بالأشكال الجزيئية  
 العديدة (Multi molecular forms) فكل منها تحت تحكم جينى منفصل أكثر منه  
 تجميع نتيجة طريقة استخلاص معينه أو تجهيز معين ، وجميع هذه الأشكال  
 تشترك فى صفاتها المساعدة (Catalytic) وتختلف فى درجة حساسيتها  
 بالنسبة للمثبطات .

وتتأثر حركية (كينيتيكية) هذا الإنزيم من حيث سرعة تحليله لمادة تفاعله الأساسية بعدة عوامل منها :

أس تركيز أيون الهيدروجين (pH-effect) حيث يتم التفاعل بالمحاليل المائية للنظام الحيوى الأنزيمى نتيجة الاصطدام المتكرر لجزيئات المادة (Frequency of collision) مع الماء و الذى يشغل الحيز الأكبر حيث تصطدم جزيئات الماء مع روابط مادة تفاعله ( الأسيتيل كولين ) فتتفكك :



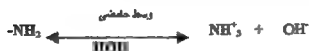
أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



قاعدة الكولين (Choline base : Ch-OH)

أسيتات (Acetate)

وتتوقف طبيعة الإنزيم البروتينية الكهربائية بصفة رئيسية على طبيعة التركيب الكيميائى البنائى لها من أحماض أمينية أمفوتيرية (Ampholytes) حيث تسلك فى الوسط الحامض سلوك القواعد فتتأين وهنا تكون مجاميع الكربوكسيل غير متאיئة: غير متفككة (Un-dissociation) بينما تكون مجاميع الأمين فى صورة متאיئة و تحمل شحنة موجبة :



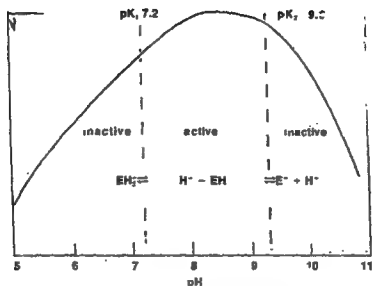
بينما تسلك فى الوسط القاعدى سلوك الأحماض فتتأين : تتفكك مجاميع الكربوكسيل وتحمل شحنة سالبة :



وهذا ما يتيح لها قابلية الاتحاد مع مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) حيث يكون الأنزيم نشط في مدى معين من تركيز أس أيون الهيدروجين و يسمى بالمدى الأمثل (Optimum limit)، شكل رقم (١١-٥) ويرجع تأثيره إلى :

- السرعة القصوى (Max. velocity) لمدى التفاعل الأنزيمي .
  - موافقة الأنزيم (Enzyme affinity) بين الأنزيم ومادة تفاعله الأساسية بحيث يكون الإنخفاض في أي من الجهتين للمدى الأمثل لدرجة تركيز أيون الهيدروجين راجعا إلى :
  - الانخفاض في درجة التنشيط للأنزيم بمادة تفاعله لحدوث تغيير في تأين مراكزه النشطة
  - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني للأنزيم (Enzyme configuration)
  - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني لمنشطات الأنزيم
  - أو لحدوث تأثير على مادة تفاعله .
- ومن هنا يمكن التغلب بعض الشيء على ذلك باستخدام تركيزات عالية من المادة المتفاعلة لتنشيط الإنزيم عند درجات تركيز أيون الهيدروجين المختلفة .

ويلاحظ أن منحنى تركيز أس أيون الهيدروجين لإنزيم البيوتيل كولين استيراز (Butyl Choline esterase : Bu.Ch. E.) يزداد في نفس مسار منحنى الأسيتيل كولين استيراز ولكن النشاط لم يبدأ في الإنخفاض حتى بعد حدود تركيز أس أيون الهيدروجين من ٩-١,٥ .



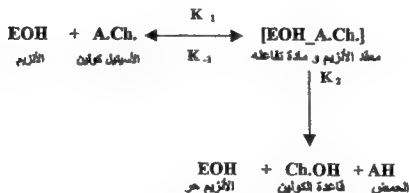
شكل رقم (١١-٥) : تحليل الأسيتيل كولين بفعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز كدالة لمستوى تركيز أس أيون الهيدروجين

كذلك يوضح المنحنى تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين على سلوك المجموعات الدالة (Function groups) للحمض الأمينية المكونة لسطح مواقع الأنزيم ففترة الهيدروجين بالإنزيم تكون منتظمة لأن بعد وصولها للدرجة القصوى في منطقة أس تركيز أيون الهيدروجين  $pH = 8$  فإن نشاطها ينخفض مرة أخرى مشيراً إلى مجموعة متأينة لها ثابت معدل تفكك ( $pK_2$ ) في حدود 9.3 و تتأين مجموعة الهيدروكسيل على بقايا الحمض :



كذلك تتوقف سرعة التفاعل الإنزيمى لحد كبير على درجة الحرارة ( وذلك عند ثبات العوامل الأخرى ) فتزداد سرعة التفاعل الإنزيمى للضعف أو الثلاثة أضعاف بارتفاع درجة الحرارة عشر درجات مئوية وذلك فى نطاق مستوى الحرارة المثلى واللازمة لتنشيط جزيئاته فتزيد من كمية الطاقة الحركية للجزيئات و بالتالى تزداد سرعة اصطدامها بمادة التفاعل . والمنحنى التالى ، شكل رقم (١١-٦) يبين أن تأثير درجة الحرارة يكون فى اتجاهين :

- الاتجاه الأول : حيث تودى زيادة درجة الحرارة إلى زيادة معدل تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين بملامسة الأنزيم فتبلغ ذروته نتيجة زيادة السرعة الابتدائية (V.) تدريجيا بارتفاع درجة الحرارة حتى درجة الحرارة المثلى (COpt.) وبلوغ السرعة القصوى (V<sub>max</sub>) لتأثيرها على :
- زيادة موثمة الإنزيم لمادة تفاعله الأساسية أى على ثابت التفاعل



- سرعة تكوين المعقد الوسيطى (Enzyme substrate complex) وسرعة تفككه وتحوله لنواتج تفاعل ( قاعدة الكولين و الخلات ) أى على معدل ثابت التفاعل (K<sub>2</sub>) أى على سرعة تأين مكونات وسط التفاعل .
- و خلال المدى الحرارى الأمثل للإنزيم لا يحدث أى تأثير على معدل ثبات الإنزيم من حيث تكوينه البنائى والبروتينى التكوين .
- تأثيرها على جاذبية الإنزيم للمنشطات الموجودة بوسط التفاعل .

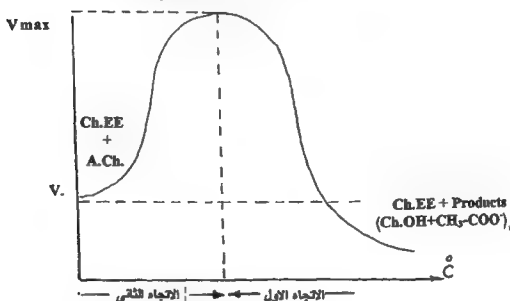
• الاتجاه الثاني : حيث يؤدي استمرار ارتفاع درجة الحرارة لنقص معدل التفاعل تدريجيا حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن درجة الحرارة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقدته التدريجي للنشاط : الفاعلية الإنزيمية (Enzyme activity) .

ومعدل ثبات الإنزيم (Enzyme stability) حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن الدرجة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقدته التدريجي للنشاط (الفاعلية) . وتغير معدل ثبات الإنزيم يكون لحدوث تغيير فى الصفات الطبيعية لبروتين الإنزيم أى تشوه بروتين الإنزيم (Denaturation) لتلك الروابط الهيدروجينية و التى تكسبه الشكل الفراغى المميز .

معد إنزيم الأسيتيل كولين ومادة تفاعله الأسيسية

Enzyme-Sub strate Complex

[ Ch.EE - A.Ch. ]

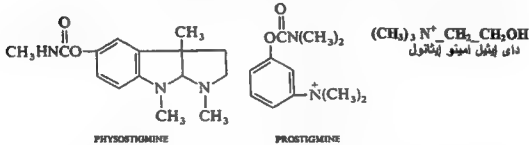


شكل رقم (١١-٦) : تأثير ارتفاع درجة الحرارة على تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين

وعليه فعند تنشيط الإنزيم ( في وجود الإيزرين مثلا ) كحمض ثلاثى البروتون حيث معامل ثابت التفكك له  $\lambda = (pK_a)$  و الشحنة الموجبة فيه تكون عند أس تركيز أيون الهيدروجين أقل من  $\lambda$  وهو ما يشير لوجود مركز أنيوني بالإنزيم .

ولقد أختبر إرتباط سلسله متشابهة من المركبات الأليفاتية و كذلك الأminating كمرکبات أساسيه لتقدير التوزيع النسبى لقوى كولمب (Coulombic forces) مقارنة بقوى فان در فالس (Vander walls) بالموقع الأنوني .  
كذلك استخدمت سلسله مونو و داي و تراي و تتراميثيل و التي تسمح مساحة كل مجموعة ميثيل بالإرتباط ثم تقدير قيمة ثابت الأتزان المؤدية لتنشيط تتنافس للإنزيم  $(K_1)$  .

ففي سلسله الميثيل أمونيوم تنخفض قيمة  $(K_1)$  بزيادة عدد مجاميع الميثيل وهو ما يشير لأن قوى إرتباط فان در فالس تساهم بدو هام في الإرتباط والأكثر من ذلك مجاميع الميثيل على الكولين. وبمقارنه قيمة  $(K_1)$  للصورة المعطية للبروتون بمركب داي ميثيل أمينو إيثانول على ذرة كربون الأيسو أستر و كحول الأيسو أميل فان الإسهام يعزى لقوى كولمب فالصورة المشحونه للداي ميثيل أمينو إيثانول أنشط ٣٠ مرة قدر الصورة الغير مشحونة للايسو أميل وهو ما يفترض فيه وجود شحنة سالبة .

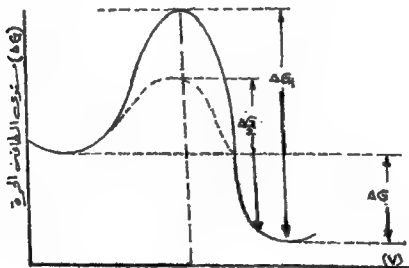


حيث أن تأثيرها هو محصلة تأثيرها على المراحل المختلفة للتفاعل الإنزيمى .

ويؤدى وجود الإنزيم فى وسط تفاعل التحليل المائى للأستيل كولين شكل رقم (١١-٧) إلى خفض طاقه التنشيط اللازمة لتحليل الأستيل كولين وتكوين

المركب الوسطى المعقد و سرعة التفاعل هنا لا تكون طردية ولكن تصل أقصاها عند تحول جميع جزيئات الإنزيم و الأسيتيل كولين إلى معقد وسطى أى أن وجود الإنزيم هنا لا يغير من ثابت الأثران الكيميائى و المعتمد هنا على معدل التغير فى الطاقة الحرة ( $\Delta G$ ) للمادة الأساسية للتفاعل وحيث أن قيمة الطاقة الحرة ثابتة ولم تتغير سواء فى وجود الإنزيم أو فى عدم وجوده فالإنزيم هنا لم يغير من ثابت الأثران و إنما يخفض من كمية الطاقة اللازمة للتنشيط بمقدار ( $\Delta G_1 - \Delta G_2$ ) ، شكل رقم (٧-١١) .

وعند ثبات تركيز مستوى الإنزيم مع تغير تركيز الأسيتيل كولين وتمثل ذلك بيانيا للحصول على منحنى تسمى ذو مرحلتين ( هزلولى Hyperbolic ) شكل رقم (١١-٨) ، ففى بداية التفاعل تتحد جزيئات الإنزيم بالأسيتيل كولين لتكوين العقد الوسطى حيث تتناسب سرعة التفاعل طرديا مع تركيزاتها المنخفضة ، و بزيادة تركيزها تزداد سرعة التفاعل تنديجيا ( المرحلة الأولى وهى تفاعل من الدرجة الأولى حيث تصبح جزيئات الإنزيم



شكل رقم (٧-١١) : أثر وجود وعدم وجود الإنزيم على الطاقة اللازمة لتحلل مادة الأسيتيل كولين



مشبعة بالاسيتيل كولين ويصل التفاعل لأقصى سرعة ( $V_{max}$ ) وهنا يكون معدل سرعة التفاعل هو إختفاء مادة الاسيتيل كولين :

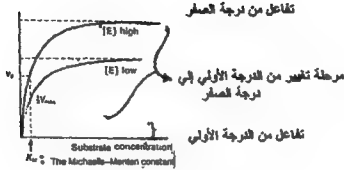
$$V = d(A.Ch.) / dt$$

وبعد وصول المنحنى لسرعته القصوى فإن أى زيادة فى تركيز الاسيتيل كولين يؤثر على التفاعل ويصل لمرحلته الثانية وهو تفاعل من درجة الصفو ( Zero Order Reaction ) و إنخفاض سرعته ترجع لتكوين مركب وسطى غير فعال أولا لإرتفاع الاسيتيل كولين وانخفاض الماء بوسط التفاعل . و يتم تحويل المنحنى لخط مستقيم بأخذ مقلوب قيم معادلة الخط المستقيم وذلك بتوقيع قيم  $1/(S)$  مقابل  $1/(V)$  ومنه نجد أن :

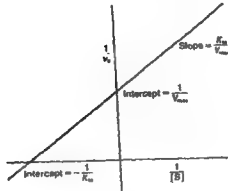
$$1/V = K_m/V_{max} + 1/V_{max}$$

أو باستخدام طريقة (Hanes) وذلك بضرب معادلة (S) x (Line Weaver) فنحصل على المنحنى (ج) وذلك بتوقيع قيم (S) مقابل قيم (S/V) ومنه نجد أن :

$$V/S = K_m/V_{max} + S/V_{max}$$



منحني تكافسي (هزلولي) ذو مرحلتين



منحني ناتج من توافع قيم  $(1/S)$  في مقابل قيم  $(1/V)$   
(Lineweaver-Burk plot)

شكل رقم (١١-٨) : منحني تحليل مادة الأسيتيل كولين بأنزيم الكولين استيراز

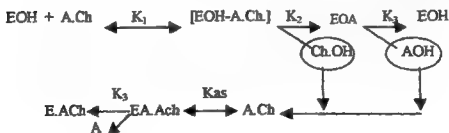
وعند وجود تركيز عالي من الأسيتيل كولين فإنه يثبط الإنزيم حيث يفترض مكان نشط به ( موقع أنيوني ) والتفاعل مع مركب وسطي أسيلي (Acyl intermediate) فإن هناك تفسيران لحدوث عملية التثبيط :

- احتمال ارتباط جزيئات مادة التفاعل مع مجموعته الأستر بالموقع الإستراتي .

و احتمال ارتباط جزيئي آخر من مادة التفاعل مع مجموعة بالموقع الأنوني من خلال ذرة النيتروجين الرباعية .  
وهنا يكون الناتج الوسطي المعقد الخاص [ EOH\_A.Ch. ] يتضمن تكوين ناتج وسطي معقد آخر هو [ EOH\_A.Ch. ]<sub>2</sub> غير نشط :



- افترض تكوين معقد وسطي إنزيمي وهنا فإن الاحتمال الثاني يتضمن ارتباط جزيئي ثاني من مادة الأسيتيل كولين بواسطة ذرة النيتروجين الرباعية الموجبة بالموضع الأنوني الناتج بالإنزيم المأسئل أى يتكون :  
[EOH-A.Ch.]



والمعقد المتكون الأخير يتحكم فيه ثابت التفاعل (Kas) وهو غير نشط عندما تكون (a) و (b) تساوى صفر : أى أن التفاعل يتبع معادلة ميكائيلس إذا كانوا قيمة (Km) ثابتة عند قيم مختلفة من (V) (S) وكلما صغرت قيمة (Km) زادت الموائمة الإنزيمية لمادة تفاعله أو للمثبط .

أما من حيث تأثير مستوى تركيز أنزيم الأسيتيل كولين استيراز (Enzyme concentration) على حركات التفاعل الإنزيمى الذى يلامسه ، فتناسب سرعة التفاعل طرديا عندما يكون تركيز الإنزيم أقل بكثير من تركيز مادة الأسيتيل كولين ، فعندما يكون تركيزه عالى فإنه يبدأ فى تحليلها عن تركيزات مرتفعة من الإنزيم . ويلاحظ ثبات قيمة السرعة الابتدائية للتفاعل (V) مع زيادة تركيز التفاعل عند مدى معين وذلك لتشبع الإنزيم بمادة تفاعله وعليه فإى زيادة فى تركيز مادة التفاعل لا يقابلها زيادة فى السرعة (V) . فتركيز الإنزيم الحر عند مادة تفاعله  $[S] = 10 \times 10^{-2}$  ضئيل جدا ويمكن إهماله لأن جميع جزيئات الإنزيم تكون فى الصورة (ES) وتكون الكمية الكلية لنواتج التفاعل خلال الخمس دقائق الأولى عندما تكون تركيز التفاعل  $[S] = 2 \times 10^{-2}$  حيث تكون هذه القيمة منحصرة بين  $10 \times 10^{-2}$  و  $10 \times 10^{-2}$  وعليه يكون :

$$V = V_{max} = 0.25$$

وعليه يسمير التفاعل خلال الخمس دقائق بدون تغير ملحوظ فى تركيز مادة التفاعل وعليه تكون النواتج  $0.25 \times 0.25 = 1.25$  ميكرومول /ملل و إذا ما زاد تركيز الإنزيم بمقدار 4 مرات فستكون قيمة :

- ثابتة لا تتغير لأنها لا تعتمد على تركيز مادة التفاعل [S]
- $V_{max} = 0.25 \times 4 = 1.0$  ميكرومول /ملل لأن تركيز الإنزيم زاد بالتفاعل 4 مرات :

$$V = V_{max} = 0.25 \times 4 = 1.0 \text{ ميكرومول /ملل}$$

ومنها يمكن التعرف على قيمة Vmax و km من الرسم الموقع (Line) (Wever Burk فعلى سبيل المثال عند تفاعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز مع

الأميثيل كولين وفي وجود مثبط قوى فوسفورى عضوى  $1.0 \times 10^{-2}$  حيث تركيز الإنزيم ثابت وفي وجود أو عدم وجود المثبط .  
 كما سبق يكون التفاعل تنافسى: إذا زادت قيمة  $k_m$  مع ثبات قيمة  $V_{max}$   
 و يكون التفاعل غير تنافسى: إذا إنخفضت قيمة  $V_{max}$  مع ثبات قيمة  $k_m$   
 وعليه تكون قيمة

$$K_i = \{ [I] / [K_i] + 1 \} [1/V_{max}]$$

أى أن :

$$[I] / [K_i] + 1 = 1/K_m$$

ويمكن حساب تركيز  $E_{S_1}$   $E_{S_2}$  لمعقد الإنزيم و مادة تفاعله بمعادلة شيرمرن  
جدول رقم (١١-١) : تأثير تغير تركيز مادة التفاعل على حركية الأنزيم

تركيز مادته التفاعل (S) مول /لتر	السرعه الابتدائيه (V <sub>٠</sub> ) : ميكرومول/د	السرعه الابتدائيه(V <sub>∞</sub> ) : ميكرومول/د
$1.0 \times 10^{-2}$	٢٨	١٨
$1.0 \times 10^{-1.5}$	٣٦	٢٤
$1.0 \times 10^{-2.0}$	٤٣	٣٠
$1.0 \times 10^{-5}$	٦٣	٥١
$1.0 \times 10^{-7.5}$	٧٤	٦٣

فإذا كانت  $S_1 = 10^{-2}$  ميكرومول  
 $S_2 = 10^{-1.5}$  ميكرومول  
 $K_m = 10^{-2}$  ميكرومول  
 $E_i = 10^{-8}$  ميكرومول

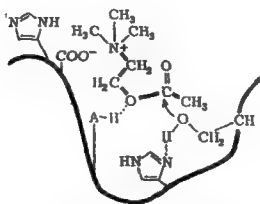
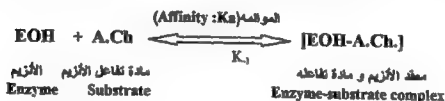
فتكون

$$E_s = [E] [S] / [S] + K_m$$

التحليل المائي للأستيل كولين أنزيميا :  
تمر عليه التحليل المائي لمادة تفاعل الإنزيم الأساسية (الأستيل كولين )  
لأنزيم الاستيراز بالخطوات التالية :

١-خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية (Enzyme substrate complex)  
:

تتوقف درجة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية على درجة  
الموائمة أو الميل بين التركيب الفراغي لجزيئات الإنزيم ومادة تفاعله والتي  
توصف بقيمة ثابت التفكك (Dissociation constant) ، شكل رقم (٩-١١) حيث:



Enzyme substrate complex  
("Michaelis complex")

شكل رقم (٩-١١) : خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية

ويتكون المعقد باتصال ذرة كربون مجموعة الأسيتات بالمجموعة القاعدية مع الموقع الإستراتي بالإنزيم (Esteratic site) برابطة تعاونية ممولدة من جانب واحد (Co-ordinate covalent bond).

وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل ( $K_1$ ) وقد يتحلل المركب المعقد مرة أخرى في الاتجاه العكسي ليتكون الإنزيم حر مرة أخرى ومادة تفاعله الأساسية: تفاعل عكسي (Reversible reaction) ويمثلها معدل ثابت التفاعل ( $K_{-1}$ ) ويلاحظ أن تركيز المعقد المتكون ثابت طالما أن قيمة الثابت ( $K_1$ ) أكبر من قيمة الثابت ( $K_{-1}$ ) أى طالما أن هناك تراكيزات من معقد الإنزيم ومادة تفاعله في حالة مستقرة ثابتة (Steady state) ولأن سرعة تكوينه = سرعة تحلله أى أن :

$$K_1[E][S] = K_2[E][P] = K_{-1}[E][S] = K_2[ES]$$

$$E[K_1[S]] + K_2[P] = ES[K_1 + K_2]$$

$$E/ES = [K_{-1} + K_2] / K_1[S] = K_2[P]$$

$$= K_{-1} + K_2 / K_1[S] + K_{-1} + K_2 / K_2[P]$$

وعند بداية التفاعل فإن كميات من النواتج (P) تكون قليلة جداً وعليه يكون معدل التحلل في الاتجاه العكسي ( $K_{-1}$ ) قليل جداً ويهمل فتصبح :

$$E/ES = K_{-1} + K_2 / K_1[S]$$

$$= K_m/[S] = E-Es/E = E/Es = E/Es - 1 = K_m/[S] - 1$$

$$Es = [ET][S] / K_m + [S]$$

$$ET/Es = V_{max} / V : \text{ وذلك لأن}$$

$$V_{max} / V = 1 - K_m / S$$

$$V = V_{max} \cdot S / K_m + S$$



وتبعاً لإفترض ميخائيل ومنتن لحالة الإتزان الموجودة بين تركيز الإنزيم (E) ومادة تفاعله (S) والمركب الوسطى (ES) فهذا تكون :  
 قيمة ثابت التفكك  $K_m = K_2$   
 وكلما زادت قيمة (k<sub>m</sub>) إنخفض ميل الإنزيم لمادة تفاعله :

$$d(ES) = K_m + [EC] [S] / C$$

$$C = [E] [S] / d + S$$

وبفرض أن معدل سرعة التفاعل تتحدد بمعدل تحويل المركب الوسطى (ES) و تتناسب طردياً مع تركيزه :

$$V = C.K_2 = K_2 [E] [S] / d + S = K_2 [E] [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين مرتفع جداً أو حدث تشبیط للإنزيم فإن قيمة [S] تكون أكبر من أو تساوى K<sub>m</sub> فتختصر المعادلة إلى:

$$V = V_{max} = K_2 [S]$$

وهو تفاعل من درجة الصفر ويطلق على سرعته السرعة القصوى

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين = K<sub>m</sub> تختصر المعادلة إلى :

$$V = V_{max} / 2$$

وهو التعريف الرياضى لثابت ميخائيل ومنتن لتركيز مادة التفاعل والتي تعطى  $V_{max}/2$   
 وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين أقل من أو يساوى K<sub>m</sub> تصبح المعادلة كما هي ويكون تفاعل من الدرجة الأولى :

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} / K_m \cdot [S] = K_2$$

ولقد قدم (Halden & Bugg) تحليل رياضي آخر مختصر وهو :  
عندما تكون قيمة  $k_m$  كبيرة يكون معدل التحليل كبير وبالتالي لا يمكننا  
افتراض وجود أتران بين تركيز الإنزيم والأسيتيل كولين والمعقد الوسطي  
المتكون :

$$[E] = [ES]$$

$$\text{معدل تكوين المركب الوسطي } [ES] - \text{معدل التفكك } [S+E] - \text{معدل التحليل } [S,P]$$

$$d[ES]/dt = K_1[ES][S] + K_{-1}[C] - K_2[C]$$

وبعد بدء التفاعل بفترة تكون سرعة تكوين المركب الوسطي  $[ES]$   
سرعة تحله أي أن معدل التغيير في تركيزه = صفر أي أن معدل التغيير في  
تركيزه  $d[ES]/dt = \text{صفر}$

$$C = K_1 [E] [C] / K_1 [S] + [K_1 + K_2]$$

و بما أن  $V = CK_2$

$$V = K_1 K_2 [E] [S] / [S] + [K_1 + K_2/K_1] = K_2 [E] / S = K_m$$

وعندما يكون معدل التفكك  $K_{-1}$  أكبر من معدل التحول يكون :

$$K_2 / k_{-1} = k_m$$

وتكون السرعة الابتدائية ( $V_0$ ) تساوي :

$$V_0 = E[K_1 K_2][S] - K_1 K_2 [P] / K_1 [S] + K_2 [P] + K_1 K_2$$

$$= E[K_1 K_2][S] / K_1 [S] + K_1 K_2$$

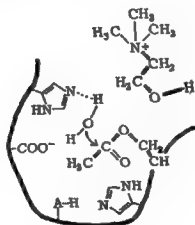
$$= K_2 [S] [E] / K_m + [S]$$

وذلك لأن :  $1/K_m = K_1 / [K_1 + K_2]$

٢- خطوة تحليل معقد الإنزيم وماده تفاعله وتكوين الإنزيم المأسئل وإنفرد  
قاعده الكولين :

(Hydrolysis of enz- substrate complex and formation of Acetylated Enz.)

حيث تلى خطوة تكون معقد الإنزيم وماده تفاعله خطوة أسئلة الإنزيم (Acetylation) لتكوين رابطة هيدروجينية بين الموقع الأتيوني بالأسيتيل كولين و ذرة هيدروجين جزئي الماء المتحلل بوسط التفاعل أما أيون الهيدروكسيل المتبقى من جزئي الماء المتحلل فيرتبط بهيدروجين مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتي وهنا يعاد تكوين جزئي الماء المتحلل ثانوا بينما تظل مجموعة الأسيتات مرتبطة بباقي مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم فيصبح الإنزيم مأسئل (Acetylated enzyme) وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التحلل ( $K_2$ ) شكل رقم (١٠-١١) :

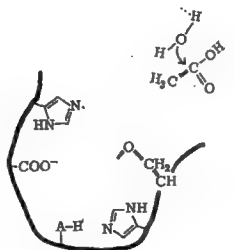


Hydrolysis of acetylated  
AChE

شكل رقم (١٠-١١) : خطوة تحليل معقد الإنزيم وماده تفاعله وإنفرد قاعدة  
الكولين وتكوين جزئي الإنزيم المأسئل (Acetylated  
enzyme)

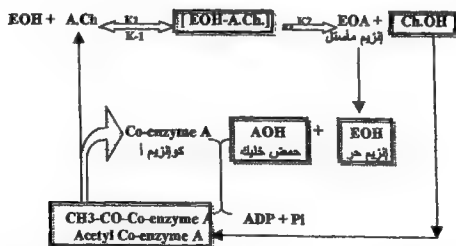
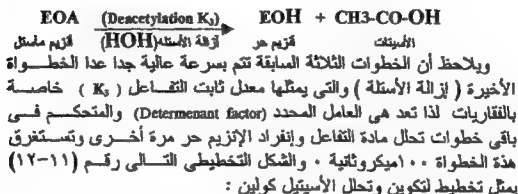
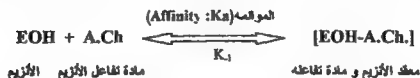
### ٣-إنفصال الأستيات وإنفراد الأنزيم حر (Deacetylation and Enzyme Recovery)

وهنا تحدث عملية تحليل مائي لجزيئى ماء آخر فترتبط مجموعة هيدروكسيل جزيئى الماء المتحلل بمجموعة الأستيات ( بعد كسر الرابطة بينها وبين باقى هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم ) وتنفرد مجموعة الأستيات بينما تسترد مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم ذرة هيدروجين الماء شكل رقم (١١-١١) وهنا يستعيد الأنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) بعد إزالة أيون الخلات وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K3):



شكل رقم (١١-١١): خطوات إزالة الأستلة وإنفصال الأستيات وإنفراد الإنزيم حر مرة أخرى

ويمكن إجمال المعادلات الثلاثة السابقة في معادلة واحدة لمزيد من التوضيح :



شكل رقم (١١-١٢): رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق وتحلل الأسيتيل كولين

والجدول التالي رقم (٢-١١) يوضح الأعراض المختلفة الناشئة بالجهاز العصبي المركزي و الجهاز العضلي (مناطق الإتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبتاوى ) و الأجهزة القلبية الوعائية (Muscarinic acion)

جدول رقم (٢-١١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن الأجهزة القلبية الوعائية	أعراض ناشئة عن الجهاز العضلي (مناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبتاوى )	أعراض ناشئة عن الجهاز العصبي المركزي
نشاط بالجهاز الهضمى و GastroIntestinal Hyperactivity التمصات العضلات العاصرة بالقناة الهضمية التمصات عضلات المثانة Miosis برؤية غير واضحة Pupillae تنبيه العين muscle Stimulation Pupils size حدة العين Lacrimation تكميع دهيوط فى ضربات القلب قد Bracy cardia تؤدي لتوقفه after tacky cardia- Heart block Blood انخفاض فى الضغط pressure drop انخفاض القسبة الهوائية و زيادة إفرازها B.construction & Hyper secretion الحقن بالأتروبيين لملاحظة التأثير المسكن فى القوى للأسيتيكول كولين	شلل بالعضلات Musulaar paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscle paralysis فشل عملية التنفس Respiratory muscle faillier الموت نتيجة فشل عملية التنفس death	تنبيه للجهاز العصبي المركزي بشكل متصل فى صورة: ١-ثار Excitations ٢-جفلات Tremors ٣-تقلصات Convulsions ٤-دهيوط ضربات القلب Bracky cardia ٥-فقد الإحساس No- sense ٦-تأثير على غدد Exocrine : ٦-تغير لون العين Eye color change ٧-زيادة إفراز العرق Sweeting ٨-زيادة إفراز اللعاب Salivation ٩-زيادة إفراز البول Oligourea ١٠-سهل مع الجرعات العالية شلل ارتعاشى Flacid & tentative paralysis مرحلة التمدد Prolongation شلل كلى Complete paralysis الموت Death المعالج : الحقن بالأتروبيين
	أيونات الماغسيوم Penta mefthonium	

**السموم الفوسفورية العضوية وآلية قطعها واستجابة الجهاز العصبي لها**  
(Organophosphorus poisons, mode of action and Nervous sys. Response)

كان الباحث Fassaigene ١٨٢٠ أول من أجرى تفاعل بين الكحوليات وحمض الفوسفوريك ثم تلاه الباحث Clermont ١٨٥٤ بتخليق مركب تترإيثيل بيروفوسفات (Tetra Ethyl Pyro Phosphate :TEPP) ولم يتم التعرف على سميته إلا بعد عام ١٩٣٤ وفي عام ١٨٧٩ قام ميخائيلس بتحضيرها من فوسفيت الصوديوم ثنائي الألكيل مع أيوديد الإيثيل وسمى التفاعل باسم: Michaelis-Beaker :



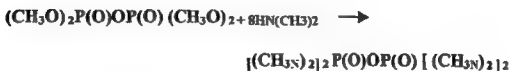
وفي نفس الوقت حضرها العالم الروسي Arbusov بتفاعل فوسفيت الصوديوم ثلاثي الألكيل مع هاليد الألكيل ثم قام بعدها ميخائيل بتخليق المركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثالث كلوريد الفوسفور أو خامس كلوريد الفوسفور أو الفوسفوريل كلوريد أو الثيو فوسفوريل كلوريد مع الأمونيا والأمينات :



وخلال الحرب العالمية الثانية قام Saunders ١٩٤١ بالعديد من الأبحاث على سمية المركب الفوسفوري المفلور  $(C_2H_5O)(C_2H_5NH)P(O)F$  بعد أن أدخل عليه الأמידات والتي أدت بدورها لفعل مطفر (Mutagenic). تلاه العالم Schrader وطوال حياته قام بتخليق السموم الفوسفورية بهدف الحصول على سموم أكاروسية (Acaricides) فحضر ميثان سلفونيل فلوريد ثم استبدل الكبريت ( حمض الكبريتيك ) بالفوسفور ( حمض الفوسفوريك ) :



ثم في عام ١٩٤١ خلق مركب أوكتا ميثيل بيرو فوسفات (Octa Methyl Pyro Phosphate : OMPA) والذي سمي باسمه تكريماً له شرادان (Scharadan: OMPA)



ثم قام في عام ١٩٤٤ بتخليق مركب الثيوفوس ( إيثيل باراثيون )



وخلال هذه الفترة اكتشف G ross الأثر التثبيطي (Inhibition effect) لهذه المركبات على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز ثم توالى تخليق الكثير من مركبات هذه المجموعة .

ومن التقديم السابق يتبين لنا أن أساس تركيب نواة هذه المجموعة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسي التكافؤ ( Penta valent ) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسة تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية متفاوتة في درجة واختيارية سميته بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلوфильي المحب للنواة وهو ما أدى لتكوين مشتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور في مركباته الحيوية بالجسم حيث يلعب دوراً حيوياً كبيراً فالقوسفور في صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيوية بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه



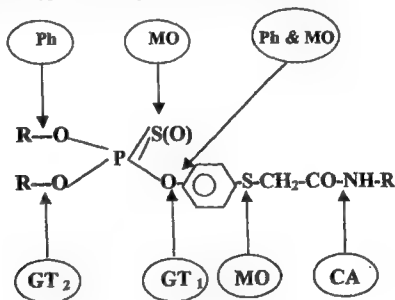
المركبات وممثلاتها في سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئي وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النووية وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحه الغير عضوية ( فوسفات الكالسيوم ) والتي تدخل في تكوين عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسيلية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتي تدخل في تركيب الدهون بصورة أحماض نووية كما يشترك في عمليات نقل الطاقة أثناء الفسفرة مما يؤدي لإعاقة (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيلية بالجسم و ذلك عند تتدخلها معها .

والعامل المحدد لنشاط للفاعلية البيولوجية (Biological activity) لهذه المجموعة هو قوة الإرتباط العالية بين الفوسفور و الرابطة الزوجية ( بالأكسجين أو الكبريت ) والمتوقفة على طبيعة المجموعات المرتبطة بالجزئى من حيث الكهروسالبية والتي تتناسب مع قوة الإرتباط طرديا .

ويحد من الخطورة العاليه لتلوث مكونات النظام البيئى (Environmental components) بجزئيات هذه المجموعة من السموم هو سرعة أنهارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائى (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائى لنواة الجزيئى وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقى (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار استخدامها (Wide spectrum) وإجلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية المكثورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلوداينات ذات الأثر المتبقى الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فدرجة ذوبانها المعقولة فى الماء عامل هام فى إصطياد المسطحات المائية لها كما تؤدى درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كما أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرها السام مرتبط بقوة مناهضتها ( تثبيطها ) لإتزيم الأسيتيل كولين استيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصيبي متأخر (Delayed neurotoxicity) .

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عالية السمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded animal) فبعد دخولها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبي و أماكن الاتصال العصبي بالعضلات الطرفية. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد ألا يغفل دور النشاط العالي للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (١١-١٣) :

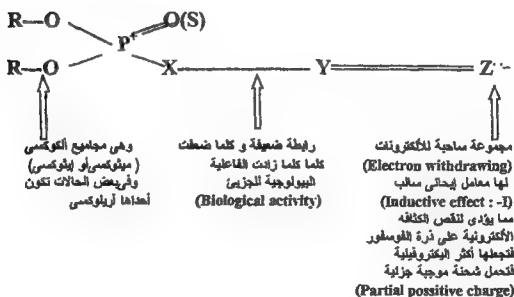
- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضي والقلوي (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسي استيريز (Carboxyesterase : CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-الكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-alkyl transferase : GT<sub>2</sub>)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-aryl transferase : GT<sub>1</sub>)
- ميكروسومال مونو أوكسيجيناز (Micro somal Monooxygenase : MO)



شكل رقم ( ١١-١٣ ) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزيئي السام

و تقوم هذه الأنزيمات بهدم سريع لجزيئات أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) و تحويلها لمركبات غالبا ما تكون أقل سمية من المركب الأصلي أو لممثلات غير سامة من خلال عملية إنهيار السمية (Detoxication) لحدوث تمثيل حيوى لها (Biotransformation : Metabolism) أو لممثلات غير سامة ذاتية فى الماء ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) بإخراجها عن طريق البول أو البراز وهذا هو المسبب فى كون صفه التراكم الحيوى (Bioaccumulation) لها فى الجسم وكذلك للتثبيط (Inhibition) تلاحظ فى حاله التسمم المزمن فقط (Chronic poisoning) .

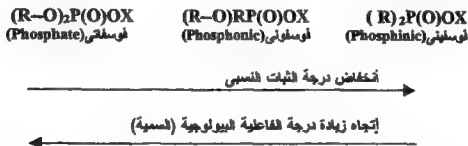
ومن ناحيه التركيب البنائى العام لجزيئات السموم الفوسفورية العضويه والتي يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم (١١-١٤) فيجب و أن تتوافر الروابط و المجاميع التاليه فى الجزيئى :



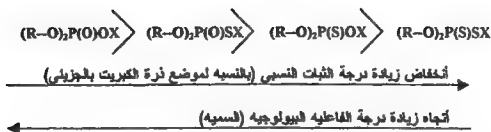
شكل رقم (١١-١٤) : شكل توضيحى للتركيب البنائى للصيغه العامه  
لجزيئات أفراد عائلات مجموعه السموم الفوسفورية  
العضويه

وفيما يلي مناقشة مقتضبة عن أفراد ثلاث عائلات من مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والتي تقيد في تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائي والبنائي لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) وآلية فعلها (Mode of action) على المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى لها خاصة بعد إنتشار نطاق استخدامها كثيرا فى الآونة الأخيرة وذلك نتيجة :

- ١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائى البنائى والقراغى للحمض المشتقة منه كل عائلته من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية (عائلة حمض الفوسفوريك وعائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك )
- ٢- إنخفاض درجة ثباتها النسبى (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأمسجة ( الأنظمة ) الحيوية [مؤلف السموم و السمية الخلوية، للمؤلف ] يلاحظ أن إتجاه زياده درجة الثبات النسبى هو نفس إتجاه أنخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجي) كما يلى :



- فلا تتحلل مائيا بسهولة بالوسط الحامضى لذا تكون فعاله فى مكافحة الآفات الأرضيه حيث محتوى الرطوبه العالى .
- ٣- يؤدى إبدال ذرات الكبريت بالجزئى وتغيير أماكنها دون المماس بهيكلية الجزئى إلى أختلاف درجة السمية :



- ٤- وبناء على سلوك أفراد هذه المجموعة من حيث درجة ثباتها وتمثيلها حيويًا وسميتها قسمها العالم (Ripper) إلى :
- ٤-١- مجموعة المركبات الثابتة (Stable group) :
- لها القدرة على النفاذ أو التخلل (Penetration) لداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
  - لا تنتقل (Not translocated) بداخلها لأعلى مع العصارة النباتية الصاعدة بالأوعية الخشبية أو لأسفل مع نواتج التمثيل في اللحاء .
  - ثابتة كيميائياً (Chemically stable) فلا تمثل داخلها .
  - مثبقاتها شديدة السمية للإنسان والحيوان و ذوات الدم الحار (Warm blooded) .
- ٤-٢- مجموعة مركبات الإندوليتيك (Endolytic group) :
- لها القدرة على النفاذ أو التخلل داخل الأنسجة كالفراوان والفوسدين والباركسون .
  - تنتقل (Translocated) بداخلها لأعلى أو لأسفل .
  - تمثيل (Metabolism) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى ممثلات (Metabolites) أكل مناهضة وتنشيط لإثزيم الكولين استيريز عن المركب الأصلي

٤-٣- مجموعة مركبات (Endometa toxic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل بداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- تنتقل (Trans located) داخل النبات لأعلى ولأسفل .
- تمثل (Metabolized) بآسجة النبات والحيوان والحشرات الى متمثلات (Metabolites) أكثر مناهضة ونشيطة للإنزيم عن المركب الأصلي كالسيستوكس والداى سيستون ولكن سرعان ما تنهار وتتحلل بيولوجيا (Degradation) .

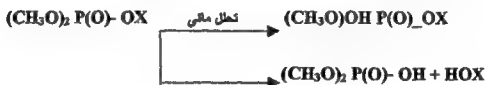
# ١:عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric acid family derivates):

وهي أسـترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكانت اليفاتية أو أروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

## داي الكوكسي فوسفات (Dialkoxo phoshote):

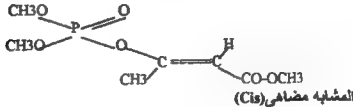
حيث تكون مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي في الغالب . وتمتاز بانخفاض سميتها للتحييات و الإنسان والحيوانات ذات الدم الحار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتي ميثوكسي أقل سمية ومناهضة لإثـزيم الكولين استيريز عن مثيلها المحتوية على مجموعتي إيثوكسي .

وهي مركبات سريعة التحلل المائي خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتها للأكسلة السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو ألكيل فوسفات (Mono alkyl phosphate) :



ويقتصر الإـستخدام على الأسـترات الفوسفاتية المحتوية منها على هالوجين أو أسـترات فوسفاتية إينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للتحييات مما أدى لأنتشار نطاق إستخدامها (Wide spectrum) في الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) . تتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتـها (Short residual) أي لها أثر متبقى قصير لإحتوائها على مجموعة الفينيل (Viyl group) بصورة رابطة زوجية في سلسلة المجموعة التاركة (Leaving group) . وتحتوى بعض أفراد هذا القسم من هذه العائلة على رابطة زوجية (Double bond) وهو ما يتيـح وجود التشابه الهندسي وبالتالي وجود تركيبات

بنائية مختلفة وهى المشابه مضاهى (Cis) والمشابه مخالف (Trans) حيث تختلف صفاتها ونشاطها الإبادى لتأثير وجود المجموعات المختلفة على جانبى الرابطة والمرتبطة بذرتى الكربون لهذه الرابطة مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزيئى وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكيميائى المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل ( $K_p$ : Phosphorylation constant) وبالتالي معدل التنشيط الناتج عن مستوى الفسفرة ( $K_i$ : Inhibition) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتاً كبيراً فى درجة سميتها لأختلاف فى الصفات (معدل الذوبان وبالتالي معدل النفاذ والإنتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئى لجزيئات المشابه حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشكل مما فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبة معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوى ثلاث نقاط لإتجاح التفاعل الهجومى (Reaction attack) وهى (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لأحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعلية البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدرين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهى (Cis) تبلغ فاعلية البيولوجية (سميته) من ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف على الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تنشيطه ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخالف لموائمة إنطباقه وتنشيطه الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه ارتفاع قيمة ثابت الميل ( $k_m$ ) وبالتالي زيادة معدل الفسفرة ( $k_p$ ) ومعدل التنشيط ( $k_i$ )







ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافة بين ذرة الفوسفور و التي تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزئى هي ٤,٨ أنجستروم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإلتطابق الجيد و التثبيت على السطح الإنزيمى ( موائمة عالية ) فى حين بلغت المسافة نفسها فى المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإلتطابق والتثبيت الجيد وبالتالي التفاعل الكامل مع الإنزيم (التثبيط = السمية) جدول رقم (١١-٣) .

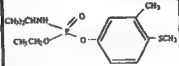
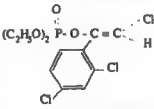
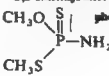
جدول رقم (١١): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك وصفاتها السامة

التركيب الكيميائي	مستوى السمية	المركب
أثره السام أصير لوجود تركيبه الفينيل	سمية عالية للتنبؤات ونوت قدم الحمار لتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بـ ١٦-٢١ ملج/كج له تأثير لاس ومدى قوى مشيط عكسي للإتزم الألفول كراين استيرول له تأثير جهاري سميته على الطيور والأسماك متوسطة أحد المسموح بألفه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٤ يمنتج بالماء والابتاقول والزيان	لاي كروتوفوس: بدين: كاربينرون Dicrotophos: Bidrin: Carbinron O,O-dimethyl-3-hydroxy N,N-di methyl cis crotonamide phosphate $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C} \\   \\ \text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
أثره السام أصير لوجود تركيبه الفينيل	سمية عالية للتنبؤات ونوت قدم الحمار لتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بـ ١٢-٢٢ ملج/كج له تأثير لاس ومدى قوى مشيط عكسي للإتزم سميته على الطيور والأسماك ضعيفة أحد المسموح بألفه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٦ أحد الأمان بالحدوم والخضر والموايح ٠.٠٠٢ بالحبوب ٠.٠٠٥ وبالمشار القلعية ١.٠ وبالمشار الذينة ١.٠ يمنتج بالماء ويوب في الأسيتون والابتاقول	مونوكروتوفوس: نونارين: توفالرون Monocrotophos: Azodrin Nuvacron O,O-dimethyl-3-hydroxy-N- methyl cis crotonamide phosphate $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CHCONCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
أثره السام أصير لوجود تركيبه الفينيل	سمية عالية للتنبؤات ونوت قدم الحمار لتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بـ ٢٤ ملج/كج له تأثير لاس ومدى قوى مشيط عكسي للإتزم سميته على الطيور والأسماك شديدة أحد المسموح بألفه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٥ أحد الأمان بالحدوم والخضر والموايح ٠.٠٢ بالحبوب ١ وبالمشار القلعية ٥ وبالمشار الحورية ٧ يمنتج بالماء ومعلم المنبيات الحورية عدا الفينونوكريونات المشبعة	أوسلفاميدون: ديمكرون Phosphamidon: Dimcron -dimethyl-O(2-chloro-3- hydroxy)-N,N-diethylcis crotonamide phosphate $\begin{array}{c} (\text{H}_3\text{C})_2\text{P} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}=\text{C} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{Cl} \quad \text{CN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$
أثره السام أصير لوجود تركيبه الفينيل	سمية عالية للتنبؤات ونوت قدم الحمار لتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بـ ٣-٧ ملج/كج له تأثير لاس ومدى قوى مشيط عكسي للإتزم سميته على الطيور والأسماك أحد المسموح بألفه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠١٥ أحد الأمان بالحدوم والخضر ٠.١ وبالمشار ٠.٢ وبالمشار الفورية ١.٥ وبالمشار ٠.٢ يمنتج بالماء والأسيتون والابتاقول الكلوروفورم وربع كلوريد الكربون والكحولات التكوين	أوسلين: ميفنوفوس Phosdrin: Mevinphos O,O-dimethyl-2-carbomethoxy methyl vinyl phosphate $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$

تابع :

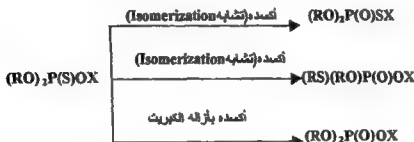
التركيب	مستوى السمية	الأثر المتوقى والتركيب
<p>نفايد : ديبروم Nalid : Dibrom O,O-dimethyl-1,2-dibromo-2,2-dichloro ethyl phosphate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{Br} \\ \quad \quad   \quad   \\ \quad \quad \text{POCH} - \text{CCl}_2\text{Br} \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{HO} \end{array}$	<p>سمية عالية للتنبؤات ونزوت الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للتصاف بالقم للفران ٢٥٠ مللج/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومثبط عكس للتأثير له تأثير غير جهارى سموتة على التطور و الأسمك حد الأمان على الخضز ٠.٢ و الفكهه ٠.٥ والخضز فورقيه ٢.٠ و الفكهه ٢.٠ لا يذوب فى الماء و يذوب فى المذيبات الهيدروكربونية و الأروماتية المذكورة</p>	<p>أثره المتوقى متوسط</p>
<p>تراى كلوروفون : كلوروفون : فوتركس Trichlorofen : Chlorophen : Dipterex O,O-dimethyl hydroxy-2-trichloro ethyl phosphate</p> $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH} \\   \quad   \\ (\text{CH}_3\text{O})_2 \text{P} - \text{CH} \text{CCl}_3 \end{array}$	<p>سمية متوسطة للتنبؤات ونزوت الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للتصاف بالقم للفران ٦٣٠ مللج/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومثبط غير عكس للتأثير له تأثير جهارى سموتة الأروماتية عظيم (Initial toxicity) فيؤثر على أنزيمات الأكسدة ذات الفوتله المختلفة (MPO) سموتة على التطور و الأسمك الحد المسموح بلخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠١ حد الأمان على الخضز ٠.٠١ وللحم البيضاء ٠.٠١ وبالحموب ٠.٠١ وبالحموب الفوتوخ ٠.٠١ يذوب بالماء (١٤ جزء فى المليون) و الفستين و الفحولت و الكلوروفورم والمذيبات المذكورة يتحلل فى الوسط الحامضى (٦) ويصلى الفايونا</p>	<p>أثره المتوقى متوسط (١٤ يوم) أثره الفترالى ضعيف و يظهر فى البسول و القلوب و القلوب تتخلص منه الصفات بالبول يحصل ١.٤ مللج/سمك و (٦٦٪) ١٢ ساعة</p>
<p>تتراكلوروفينوس : جاردونا Tetrachlorovinphos : Gardona O,O-dimethyl-O-(2,4,5-trichlorophenyl)-vinylethyl phosphate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \quad \text{O} \quad \text{CHCl} \quad \text{Cl} \\ \quad \quad   \quad   \quad   \\ \quad \quad \text{P} \quad \quad \text{C} \quad \quad \text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3 \\ \quad \quad   \quad \quad   \quad \quad   \\ \quad \quad \text{O} \quad \quad \text{O} \quad \quad \text{O} \end{array}$	<p>سمية منخفضة للتنبؤات ونزوت الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للتصاف بالقم للفران ١٦٠٠ مللج/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومثبط عكس للتأثير له تأثير غير جهارى سموتة على التطور و الأسمك الحد المسموح بلخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ لا يذوب فى الماء يحصل ١١ جزء فى المليون و الفستين (١٥٪) و الكلوروفورم (٥٠٪) يتحلل مقيا عند pH = ٨ ويصلى بالوسط الحامضى</p>	<p>أثره المتوقى قصير أثره الفترالى ضعيف</p>

تابع

الآثار المتبقية والتراكبي	مستوى السمية	المركب
آثاره المتبقية قصير آثاره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتكوينات ونوات قدم لحار القابل الجرعة القليلة لتتصف بالدم للفران ٢٦٠ مللج/كج له تأثير لئسي ومدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهاري سميته على الطيور و السمك ضعيفة لقد القمصح بلخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان على يؤوب بالماء بمعدل ٢٠ جزء في المليون	كوراكرون : سوليكرون Caracron : Selecron O-ethyl,O-propyl-O-(2-chloro-4-bromo phenyl) phosphate
آثاره المتبقية قصير لوجود تركيبه القابل	سمية عالية للتكوينات ونوات قدم لحار القابل لجرعة القليلة لتتصف بالدم للفران ٥٧ مللج/كج له تأثير لئسي ومدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهاري سميته على الطيور و السمك ضعيفة لقد القمصح بلخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ حد الأمان على يؤكسد ميوكرومات الأكسدة ثقت القوالقه المخططة ثابت بالوسط المتعادل وينحل بالوسط الحامضي (pH=2) لينهار ٤٠/١٠ يوم	نيمافوس : فونمافوس Nemacur : Fenamphos Edoxy-N-propyl,O(4-methylmercapto-3-methyl phenyl) phosphate 
آثاره المتبقية قصير	سمية عالية للتكوينات ونوات قدم لحار القابل لجرعة القليلة لتتصف بالدم للفران ٢٩ مللج/كج له تأثير لئسي ومدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهاري سميته على الطيور و السمك ضعيفة لقد القمصح بلخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٨ حد الأمان على يؤوب بالماء بدرجة متوسطة عند pH ٤-٧ ويؤوب بمعظم المذيبات العضوية بكمي عند ١١٠م وضغط البخار ١٠,٧ × ١٠ <sup>-٦</sup>	كلورفينفوس: كلورفينفوس O,O-dimethyl-O-(2,4,-dichlorophenyl) phosphate 
آثاره المتبقية طويل	سمية عالية للتكوينات ونوات قدم لحار القابل لجرعة القليلة لتتصف بالدم للفران ٢٩,٩ مللج/كج له تأثير لئسي ومدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهاري سميته على الطيور و السمك لقد القمصح بلخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٤ حد الأمان على	تامرون : ميثاميدوفوس Tazonon : methamidophos O,S-dimethyl ester anilide of phosphoric 

## ٢- عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives)

وهي إسترات لحمض الفوسفوثيويك وهي أسترات منخفضة السمية للثدييات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والأكاروسات عالية لذا أوسع نطاق استخدامها كمبيدات حشرية وأكاروسية .  
أفرادها مناهضات (مثبطات) قُوَّة إنزيم الكولين أستيريز (Anti cholinesterase خاصة بعد تأكسدها و تحولها من المشابه ثيونو-Thiono (RO)<sub>2</sub>P(S)OX إلى المشابه ثيولو (Thiolo : (RO)<sub>2</sub>P(O)SX :



وتتميز أفرادها بفترة بقاء طويلة لمثبتياتها (long residual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :

١-٢- داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة القاركة سلسلة مستقيمة:

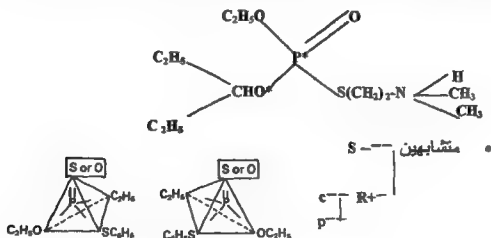
وتمثل هذه المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للثدييات والحيوانات ذات الدم الحار عما لو كانت مجموعتي إيثوكسي فستزداد سمية أفرادها تنكرجيا بزيادة عدد ذرات الكربون وحتى أربع ذرات كربون ثم تنخفض بعد ذلك بزيادة طول السلسلة ويعزى ذلك لتأثير التركيب البنائي للجزيئي وتأثيره الإلكتروني على السمية والمقاس بتأثير هاممت (Hmnett constant : δ) والذي يعد كمعيار فيزيوكيميائي لقياس التأثيرات الإستبدالية الإلكترونية مما يقيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبية بنائية جديدة حيث :

$p - \delta = K$  (ثابت معدل الاستبدال)  $\div K$  (ثابت معدل الجزئي الغير مستقلب : ثابت الاثران) حيث  $\delta$  = ثابت هاممت ،  $P$  ثابت يعتمد على طبيعته التفاعل

كما يعزى التأثير الفراغى (Esteric effect) والناشئ عن الطول المحدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغى (Es) خاصة مع المقشابهات الضوئية و الهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل (k s) والفسفرة (k p) والتثبيط (k i) كما بالجدول التالى رقم (١١-٤)

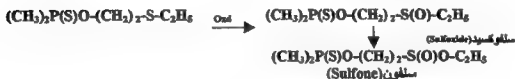
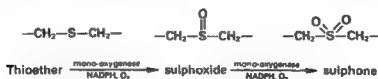
جدول رقم (١١-٤): مقشابهات الأتزم و ثابت الفسفرة و التثبيط :

مقشابهات المركب	مصدر الأتزم الامينول كولين استيرين	ثابت الموائمة (Ks) مول <sup>-1</sup> x ١٠ <sup>٥</sup>	ثابت الفسفرة (Kp) د <sup>-١</sup> مول <sup>-١</sup> x ١٠ <sup>٥</sup>	ثابت التثبيط (Ki) مول <sup>-١</sup> د <sup>-١</sup> x ١٠ <sup>٥</sup>
Sc Sp	يولفين	٠,٩٤٤	٨٧,٤	٩٢,٦
Sc Rp	يولفين	٢٣٤	١٥,٥	٠,٠٦٤٨
Sp Rc	يولفين	٢,٠	٥٦,٧	٢٨,٤
Rc Rp	يولفين	٢٩٨	٥,٠٢	٠,٠١٧٤
Sc Sp	المغ	٠,٦٧٠	١١١	١٦٥
Sc Rp	المغ	٨٦,١	٦,٠٨	٠,٠٧٠٦
Sp Rc	المغ	٠,٥٤٨	٨٠,٣	١,٤٦
Rc Rp	المغ	١٩٥	٣,١٣	٠,٠١٦٠



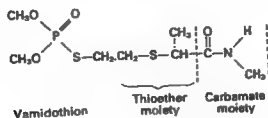
Fonofos and its oxon

و يلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulphur) وتحولها للمشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلى زيادة سميتها وتزداد أكثر وتدرجياً بزيادة الأكسدة تدريجياً وتحولها للمشتق التأكسدي الثاني : سلفون (Sulfone) و لكن من الأهمية بمكان في هذا الصدد ملاحظة أن زيادة الأكسدة يصاحبها انخفاض في درجة الثبات النسبي (Relative stability) للمشتق الناتج:



و يتعرض ذرة الكبريت إلى العوامل البيئية والتي تقود إلى أكسدةها فتتحول من المشتق ثيونو (Thiono) الي المشتق ثيولو (Thiolo) تزداد السمية و قوة المناهضة للإنزيم إلا أن المركب يصبح أكثر عرضي للإتجار (Degradation)

و يلاحظ إحتواء بعض أفرادها علي جزئية (شطرة) نيو إيثير (Thio ether moiety) أو جزئية كاربامات (Carbamate moiety) أو قد تحتوي علي الأثنين معا كما في مركب فاميدوثيون (Vamidothion) :





جدول رقم (١١-٥): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة

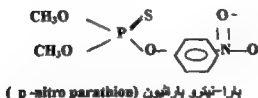
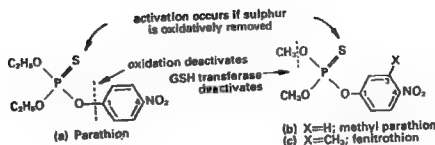
الآثار المتنبئ والتركبي	مستوى السمية	المركب
فرد متنبئ متوسط	<p>سميّة متوسطة للكثيرات وفوات قدم لحار لتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٠-٨٠ ملج/كج له تأثير لامي ومدى قوى و ملوط عكسي للإتريم له له تأثير جهازي سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بلغده يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٣ حد الأمان على اللحوم ولتين و البيض ٠,٠٠٥ وبالخضر ٠,٠٢ وبالخضر قورقه ٠,٠٥ وبالمولج ٠,٠٥ وبالمولج ٠,٠٧ يتكسد المشتق ليوار و سلفوكسيد و سلفون له سمية لولية عرفة (High Initial toxicity) ينوب بالماء (٣٢٠٠ جز/مليون) وينوب المشبه ليوار بمعدل ٣٢٠٠ جزء في المليون كما ينوب بمظم المنويات الحسوية .</p>	<p>ميثيلديميتون Meta systox : Methyl demeton O,O-dimethyl O(2-methyl thio ethyl) phosphorothioate</p> $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\   \\ \text{P} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$
فرد متنبئ متوسط	<p>سميّة متوسطة للكثيرات وفوات قدم لحار لتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٩٨ ملج/كج له تأثير لامن ومدى قوى و ملوط عكسي للإتريم له تأثير جهازي سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بلغده يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٥ يتكسد المشتق ليوار و سلفوكسيد و سلفون يمتزع بالماء و ينوب في الأسيتون والإيثانول حد الأمان على</p>	<p>سيسيتوكس : فيميثون (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>P(SO)(CH<sub>2</sub>)-S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> O,O-diethyl O(2-methyl thio ethyl) phosphorothioate</p> <p>S</p> $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2 \text{P}-\text{S}(\text{CH}_2)_2 \text{SC}_2 \text{H}_5$

## ٢-٢-٣-٤: ميثوكسى أو إيثوكسى فوسفوثيويك والمجموعة التاركة أروماتية:

حيث تكون مجموعة الالكوكسى (ميثوكسى أو إيثوكسى) والمجموعة التاركة حلقة أروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسى منخفضة للتنبؤات و نوات الحار عما لو كانت مجموعة إيثوكسى . و تزداد سمية هذه المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التى تضافى على الحلقة صفات حامضية (Acidic properties) وعلى وجه الخصوص المجاميع الدالة التالية ذات التأثير الإيحائى (الحثى) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو ( $\text{NO}_2$ ) والكبريت (S) والميانو ( $\text{CN}$ -) والهالوجينات.

وتزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالي فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط ( $\text{Inhibition}$ :  $\text{I}_{50}$ ) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ( $\text{pI}_{50}$ ) والتى تتوافق والدرجات العالية من الإلكتروليفية حول ذرة الفوسفور والتى تظهر مقدرة تركيبية الجزيئى البنائية لإشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو البيو كيميائى والتى تزداد بوجود التأثير الإيحائى السالب بالحلقة.

ويزداد تأثيره الإيحائى (الحثى) أكثر عندما يكون فى الوضع بارا بالحلقة فيكون أكثر سمية يلية الوضع ميتا فالوضع أورثو ، حيث تتخفص السمية تندرجيا بسبب إنخفاض قيمة ثابت الموائمة ( $\text{Affinity constant: K}_a$ ) وبالتالي ثابت القسفرة ( $\text{K}_p$ ) والتثبيط ( $\text{K}_i$ ) لإتخفاص قوة مناهضة المركب للإنزيم وهو ما يظهر مع مركب ميثيل باراثيون بالشكل التالى شكل رقم (١١-١٥) :

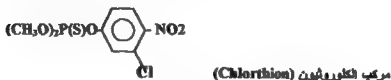


> ميتا-نيثرو باراثيون (m-nitro parathion) > بارا-نيثرو باراثيون (p-nitro parathion)  
اورثو-نيثرو باراثيون (o-nitro parathion)

اتجاه إتخفاض قيمة التأثير الحثي السالب فتتغلب قيمة ثابت الموائمة و السطوح و التشييط  
اتجاه إتخفاض قوة المناهضة لإلترزم الأسيلايل كولن استيريز (الفاعلية البيولوجية-السمية)

شكل رقم (١١-١٥): تأثير عامل الحث السالب ومكانة بالحلقة على الفاعلية

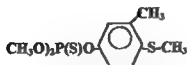
وعند ادخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة مثل ذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية : السمية لبعض الكائنات وإتخفاضها للبعض الآخر فزادت الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأنخفضت السمية للتنبقيات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر في مركب الكلوروثيون (Chlorothion):



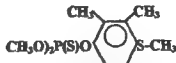
أما عند أذخال ذرة كلور ثنائية لمركب البوتاسان (Potasasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام ذو الفاعلية البيولوجية العالية (مناهضة عالية لإنزيم الكولين أستيريز) والتي بلغت ١٠٠ ضعف قدر البوتاسان وقد يحدث قصور في التأثيرات الإلكترونية أي قصور في ثابت هامت:  $\delta$  نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل فعند حدوث استبدالات بحلقة الفينول أو الإنيلين يحدث جذب إلكترونى للإستبدال باراً وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإلكترونات بالحلقة العطرية وهنا يقدر ثابت هامت أولاً ثم يقدر بالموضع المضاد:  $\delta$  حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإلكترونات :

حيث ثابت الإستبدال القطبي:  $\delta = \text{لو} (K / k) - \text{لو} (K / k) / 2,48$  حيث القيمة ٢,٤٨ هى عامل تقريبي لجعل القيمة  $(\delta)$  على نفس التدرج النسبي لقيمة ثابت هامت  $(\delta)$  حيث نفس المعادلة يمكن إستخدامها لقياس وحساب ثابت هامت للإستبدال بالحلقة العطرية .

أما عند اتصال مجاميع ماثحة (طاردة) للإلكترونات (Electron donor) أى لها تأثير أبحاثى موجب (Inductive effect) مما يؤدي بدوره لزيادة الكثافة الإلكترونية على ذرة الفوسفور فتتخفض الكثافة الإلكترونية بطرف حلقة الفينول وتزداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتي يجب لكى تؤدي فعلها أن تكون عليها شحنة موجبة جزئياً وهو ما يؤدي بدوره لإتخفاض الموائمة فالفسفرة والتثبيط والفاعلية البيولوجية ( السمية ) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإلكترونات ، فعند أذخال مجموعه ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أنت لإتخفاض السمية تماماً وأعطاه مركب عديم السمية:

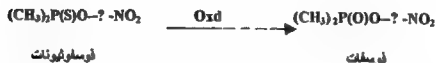


مركب فينثيون (البيلسيد عبايكس)



مركب عديم السمية بعد أذخال مجموعة طاردة أخرى للإلكترونات

وتتميز أفراد هذه المجموعة بقاء طويلة للمنيقيات ( Long residual effect) و يلاحظ انه عند حدوث أكسدة لنزرة الكبريت المرتبطة بالربطة الزوجية بالفسفور وتحولها لأكسجين أى تحول المركب من فسفوثيوك الى فوسفات :



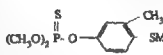
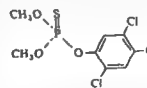
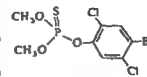
أو تحدث عملية تشابه نتيجة الأكسدة الخفيفة (تشابه : Isomerization ) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات ( Thiono phosphate ) الى المشتق التأكسدى ثيولوفوسفات ( Thiolo phosphate ) وهو ما يحدث عند تمثيل هذه المركبات حيويًا بالجسم والمشتق التأكسدى أكثر ممانعة للإنزيم وبالتالي أكثر سمية عن المركب الاصلى:



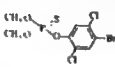
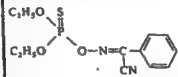
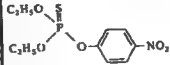
وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو ( Thiolo ) لقوة وزيادة درجة مواسمة وبالتالي انطباق القوى على سطح 'الإنزيم' وهو ما يعزى بدوره الى ذرة الأكسجين بالرابطه الزوجية حيث الأكسجين أكثر كهروسالبية ( More electronegative) عن ذرة الكبريت وبالتالي فعند حدوث رنين للرابطه الزوجية تظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الفوسفور أكبر عما لو كانت هذه الرابطة لآذرة كبريت وهو ما يزيد بدوره من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتي بدورها تعزى لقوى الارتباط الهيدروفوبية الكارهه للماء قوى فان در فالس إلا أن المشتق ثيولو يقل ثباته ويصبح عرضى للإنهيار :

**جدول رقم (٦-١١): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و السلسلة الجانبية حلقة أروماتية :**

الآثار المتبقية والتركيب	مستوى السمية	المرتبب
آثاره المتبقية طویل له اثر تركسی يقتضو (موقع Poel) وایس (الب)	سمیة عالية للتنبیات وذوات الدم الحار قتلیة فجرةة فلقطة للنصف بالملم للفران ١٤-٢٤ مللج/كج له تأثير لئس ومدى قوى و ملیط غیر عكسی للآتزم له تأثير جهازی يتكسد للمشتق الأكسجونی موبل بارکسون له سمية قوية عالية سمیة للتطور و الأسماك ضعفة لحد المسموح بتقلوه یوما (ADI) ٠.٠٢ و یوب بالماء (٠.٠ جزء فی الملیون) ویمظم المنبیات العضویة يتحلل مایا بالمیسط القوی لئثر من الحاضی	موبل بارفون مینافوس Methyl parathion :noctaphos O,O-dimethyl,O-(p-nitrophenyl) phosphothioate  <chem>(CH3O)2P(S)Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
آثاره المتبقية متوسط اثره تركسی تشوب	سمیة منخفضة للتنبیات وذوات الدم الحار قتلیة فجرةة فلقطة للنصف بالملم للفران ٨٨٠ مللج/كج له تأثير لئس ومدى قوى و ملیط غیر عكسی للآتزم له تأثير جهازی سمیة ضعفة للتطور و الأسماك يتكسد للمشتق الأكسجونی کلوروكسون الأكثر مناهضة (سمیة) للآتزم یذوب بالماء (١٢٥ جزء فی الملیون) ویمظم المنبیات العضویة ویمترج مع البنزین و الكحول و الإیثر يتحلل مایا بالیسط القوی درجتی قصوره و غلیقه : ٢٥ و ١٢٥ م علی قتریب	کلوروفون Chlorofen O,O-dimethyl,O-(3-chloro-4-nitrophenyl) phosphothioate  <chem>CCOP(=S)(OC)c1cc([N+](=O)[O-])cc(Cl)c1</chem>
آثاره المتبقية متوسط (٢٠-١٢ يوم بلقبات و ٢٠-١٠ يوم بالتربة ينهار ببكتريا B.vulgaris اثره تركسی ٣.٨	سمیة منخفضة للتنبیات وذوات الدم الحار قتلیة فجرةة فلقطة للنصف بالملم للفران ٥٠٠-١٦٠ مللج/كج له تأثير لئس ومدى قوى و ملیط غیر عكسی للآتزم له تأثير جهازی لحد المسموح بتقلوه یوما (ADI) ٠.٠٠٥ حد الأمان بالحدود الحصر ٠.٠٥ و یحسب قتلیة ٠.٠٠ او باین الأطفال صغر و یظن ٠.٠٠٢ و بالموقع ٠.٢ و یخسر الجندیة ٠.٢ و یلفار قتلیة ٠.٥ و بالیور ٠.١ يتكسد للمشتق الأكسجونی ثیوبلکسون یوما لختزال مجموعة التیازو لئین طریعا أو حیویا لقلل السیه یترج بالماء و یوب باله بمظم المنبیات العضویة درجتی قصوره و غلیقه ٣.٤ م ١٦٦ م علی قتریب	ثیوبلکسون فندتروثیون کلورایون Sumithion: Fendtrothion: Vallthi on O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphothioate %٥٠ : Sumithion ثیوبلکسون + ٢٥ % ثیوبلکسون Sumithion ٤٥ % ثیوبلکسون ٧٠ + % اوسبک  <chem>(CH3O)2P(S)Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1C</chem>

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتركيز
<p>فونثيون : ثيوبوسيد : سلفونيكس : ميلاكثيولوس Fenthion: Lebaicid: Baytex : mercaptophos O,O-dimethyl-O-(3-methyl-4-methyl mercapto phenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية متوسطة للتثبيات ونوت قدم الحشر قبل الخ الجرعة عتقطة للتصف بالم للملح ٢١٥-٢٥٠ ملل/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومثبط عكس للتأثير الحد المسموح بتأثيره يومياً (ADI) ٠.٠٠١ حد الأمان بالمحوم ٠.٠٢ و بالمحوب ٠.١٥ و بلسن الأطفال صفر و بالبن ٠.١٥ و الخضف ٠.١ و بلسن للموالج ٠.٢ يتكسد للمشتق الأكسجيني فونثيون كسا يتكسد المشتقين : سلفونيكس و سلفون بنوب بالماء (٤-٦ جزء في المليون) وبمظم الحيوانات الحشرية كالحشرات و السهيدروكربونات العضوية</p>	<p>أثره المتبقى متوسط (٣٥ يوم) أثره المتبقى متوسط</p>
<p>روزل: ترائ كلوروميثافوس : تريكلورين Ronnel: Trichlorometaphos: Troleme O,O-dimethyl-O-(2,4,5-tri-chlorophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية متوسطة للتثبيات ونوت قدم الحشر قبل الخ الجرعة عتقطة للتصف بالم للملح ٦٧-٧٤٠ ملل/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومثبط خور عكس للتأثير يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناضة للتأثير بنوب بالماء (٦ جزء في المليون) وبمظم الحيوانات كالتسبون و الأثير و رابع كلوريد الكربون وتحلل ماعا بالموسط القوي درجة انصهاره ٤٧ م و نقطة الغلي ١٠٨ م م و معدل تطايره ٨ ملل/م مكعب</p>	<p>أثره المتبقى متوسط أثره المتبقى متوسط</p>
<p>N-برومافوس ميثيل ثيوبوسيد Bromophos methyl: Nexion O,O-dimethyl-O-(1,5-dichloro bromophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية منخفضة للتثبيات ونوت قدم الحشر قبل الخ الجرعة عتقطة للتصف بالم للملح ٢٤١٠-٢٧٥ ملل/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومثبط خور عكس للتأثير الحد المسموح بتأثيره يومياً (ADI) ٠.٠٠٣ حد الأمان بالمحوم بالبضياء ٠.٥ و بالبن ٠.٠٠٨ وبالمحوب ٠.١ و بالبذور ٠.٠٧ و الخضف ٠.٠٠٥ ٠.٠٠٢ و بلسن ٠.٠٠٥ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناضة للتأثير بنوب بالماء (١٠ جزء في المليون) وبمذبوت العضوية وتحلل ماعا بالموسط القوي و ثابت بالموسط الحاضني درجة انصهاره ٥٤ م و نقطة الغلي ١٠٢,٢ م</p>	<p>أثره المتبقى متوسط أثره المتبقى ضعيف</p>

تابع :

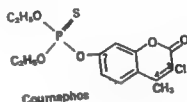
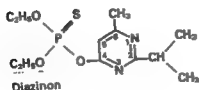
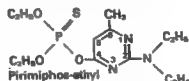
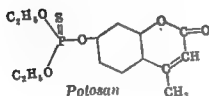
الآثار المتبقية والتراكبي	مستوى السمية	المركب
آثار متبقية متوسط آثار فترات قصيرة	سمية متوسطة للتدبيرات ونوبات الدم الحار فتتبع الجرعة القليلة للنصف بالملم للفران ١٢-١٥ ملج/كج له تأثير لاسمى ومدى قوى ومبطئ غير عكسي للتأثير له تأثير جهازى قد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتكسد للمشتق الأوكسوجينى الأكثر ممانعة (سميه) للتأثير حد الأمان له فى الفحوم و اللبن و الخضرو الموالج ٠.٠٢ و بالحبوب ٠.٠٥ و بقلما فتناحيه ٠.١ و الفئور الزيتيه ١ يؤوب بالماد (٢٠ جزء فى المليون) وبمعظم السمويات العضويه يتحلل مائيا بالموسط القلوى و ثابت بالموسط الحمضى	بروموفوس إيثيل : Nezigon Bromophos ethyl : Nezigon O,O-diethyl,O-(1,5-dichloro-4-Bromo phenyl) phosphothionate 
آثار متبقية طويل آثار فترات قصيرة	سمية منخفضة للتدبيرات ونوبات الدم الحار فتتبع الجرعة القليلة للنصف بالملم للفران ١٧٨١-١٨٥٥ ملج/كج له تأثير لاسمى ومدى قوى ومبطئ غير عكسي للتأثير له تأثير جهازى قد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠١ يتكسد للمشتق الأوكسوجينى الأكثر ممانعة (سميه) للتأثير له سمية قوية عالية يؤوب بالماد (٢ جزء فى المليون) وبمعظم السمويات العضويه كالكلوروات والكسوفات والكهوفات والهيدروكربونات لعضويه الأليفاتيه يتحلل مائيا بالموسط القلوى بسهولة	فوكسون : بالفيون : فولاتون : ألكسون Phorion:Baythion:Folston Valerone O,O-diethyl-thiophosphoryl Oxydimphenyl aceto nitride 
آثار متبقية طويل آثار فترات قصيرة	سمية عالية للتدبيرات ونوبات الدم الحار فتتبع الجرعة القليلة للنصف بالملم للفران ١٢-٢٠٦ ملج/كج له تأثير لاسمى ومدى قوى ومبطئ غير عكسي للتأثير يؤثر على التأثير بالجنين بالمرادى الأخيرة فى البيوضه له تأثير جهازى حد الأمان له فى الخضرا ٠.١ و الفلكه ٠.٢ و بقلما ٠.٢ و الخضرا فورقة ١.٥ يتكسد للمشتق الأوكسوجينى الأكثر ممانعة للتأثير غير فوكسون لما الفئورل مجموعة الفئورل فى لبن طبيعيا أو حوييا فقلل من سميه يؤوب بالماد (٢٠ جزء فى المليون) وبمعظم السمويات العضويه كالكلوروات والأسرات والكهوفات والهيدروكربونات لعضويه يتحلل مائيا بالموسط القلوى ثاب من بالموسط الحمضى مجموعة الفئورل بالموضع باره مينا > ثورلوا لزيعة درجة حمضية الحفلة	بالفيون : فولاتون : Parathion : Folidol O,O-diethyl,O-(p-nitrophenyl) phosphothionate 



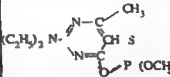
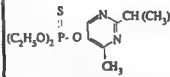
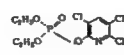


٢-٣-١ ميثوكسى(إيثوكسى) فوسفونثيوك والمجموعة التاركة حلقه غير متجانسه :

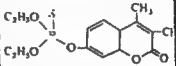
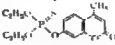
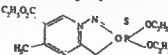
حيث تكون مجموعتى الألكوكس مجموعة ميثوكسى أو إيثوكسى وتكون المجموعة الثانية حلقة غير متجانسة (Heterogenous). وتمتاز هذه المجموعة بسميتها المرتفعة للتدبيات وذوات الدم الحار ونشاطها الإبادى العالى من حيث قاعليتها للآفات خاصة الحشرات . والجدول التالى يبين أمثلة لبعض أفراد هذه المجموعة من عائله مشتقات حمض الفوسفونثيوك وصفاتها السامة ، جدول رقم (١١-٧) :



جدول رقم (١١-٧): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و  
السلسلة الجانبية حلقة أروماتية :

الآثار المتوقعة والتركيب	مستوى السمية	المركب
آثاره المتوقعة طويل آثاره المتوقعة بسيط	سمية منخفضة للتأثيرات وذوات الدم الحار أحياناً الجرعة القاتلة للنصف بالغ للكلاب ٢٠٠٠- ٢٠٥٠ مللج/كج له تأثير لئيم ومدى قوى ومثبط غير عكسي للتأثير له تأثير جهري الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر ممانعة للتأثير بذوب بالماء (جزء في المليون) وبمطعم الفئيات فعضوية يتحلل مالياً بالماء بسهولة	بريمافوس ميثيل : كترليك Primophos methyl : Actelle O,O-dimethyl, O-(2- dimethyl amino,4-methylpyridyl phosphate 
آثاره المتوقعة طويل نسبياً آثاره المتوقعة بسيط	سمية عالية للتأثيرات وذوات الدم الحار أحياناً الجرعة القاتلة للنصف بالغ للكلاب ٢٠٠- ٢٠٥ مللج/كج له تأثير لئيم ومدى قوى ومثبط غير عكسي للتأثير تأثيره غير جهري الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠,٠٠٢ حد الأمان في الحوم والخبز والخضراوات ٠,٠٢ والحبوب ٠,٠٥ والثمار المتلفحة ١,٠٠ والبقول الزيتية ١ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر ممانعة للتأثير بذوب بالماء (٠ جزء في المليون) وبذوب في المذيبات العضوية	ديازينون : ديروزول Diazinon : Diazole O,O-diethyl, O-(2-isopropyl-4- methyl 1,6-pyridyldiyl phosphorothioate 
آثاره المتوقعة طويل آثاره المتوقعة ضعيف	سمية عالية للتأثيرات وذوات الدم الحار أحياناً الجرعة القاتلة للنصف بالغ للكلاب ٢٧-٣٧ مللج/كج له تأثير لئيم ومدى قوى ومثبط غير عكسي للتأثير تأثيره غير جهري له أثر كبير على السمك والطيور و التحلل الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠,٠٠٥ حد الأمان في الحبوب ٠,١ والثمار المتلفحة ٠,٢ والثمار المتلفحة ٠,٥ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر ممانعة للتأثير كما يتكسد بالماء والضوء والحرارة بذوب بالماء (٢ جزء في المليون) و بالمذيبات ٧٩% وبالماء ٤٣%	داوربازون : كلوربيريفوس Dursane : Chlorpyrifos O,O-diethyl, O-(2,4,6-trichloro- 2-pyridyl) phosphorothioate 

تابع

الآثار المتنبه والتركيب	مستوى السمية	المركب
آثاره المتنبه متوسط آثاره فترات ضعيف	سموم متوسطة للتنبهات ولتوت قدم الحار فتيان فجر عتققة للتنبه بالقم للفران ملتح/كج له تأثير لاس ومعدى و مبط غير عكس للتزيم له تأثير غير جهري حد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ حد الأمان في الفخر ٠.١ و بالفعلة ٠.٢ و الفشر ٠.٢ و بالفخر الورقية ١.٥ يؤوب بالماء ومعلم للمنبات العضوية يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتزيم	كولافون : كولافون Commaphos : Co-Rai : Cofal O,O-diethyl,O-(4-chloro-4-methyl-7-commarine phosphorothioate 
آثاره المتنبه طويل آثاره فترات بسيط	سمومة منخفضة للتنبهات ولتوت قدم الحار فتيان الجرعة قليلة للتنبه بالقم للفران ملتح/كج له تأثير لاس ومعدى قوي ومبط غير عكس للتزيم له تأثير غير جهري حد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتزيم يؤوب بالماء ومعلم للمنبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القوي	بوتاسان Potasan O,O-diethyl, O-(4-methyl commarinyl)thio phosphate 
آثاره المتنبه متوسط نسبيا آثاره فترات بسيط	سمومة عالية للتنبهات ولتوت قدم الحار فتيان الفعلة للتنبه بالقم للفران ٢٧٠ ملتح/كج له تأثير لاس ومعدى قوي ومبط عكس للتزيم تأثيره غير جهري حد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتزيم يؤوب بركة في الماء و يؤوب في المنبتات العضوية	فوريان : بيرفانوس O,O-diethyl,O-(5-methyl-6- ethoxy carbonyl pyrazole-1,5- pyrimidinyl-3-yl) phosphorothioate 

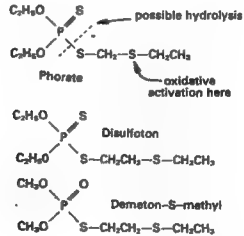
### ٣- عائلة مشتقات حمض الفوسفوداي ثيويك :

وهي إسترات حمض الفوسفوداي ثيويك وأفراد هذه العائلة أكثر إنتشار وإستخداما لقله سميتها على الإنسان والثدييات و ذوات الدم الحار و غالبا ما تؤثر باللامسة وأثرها المتبقى طويل (long residual effect) وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتي كل منها تختلف من حيث درجة وإختيارية سميتها :



حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
لما المجموعه R فهي إما البلقية أو أروماتية  
سميتها منخفضة للثدييات وسامة للحشرات والأعورسات سميتها منخفضة للثدييات وعالية للحشرات

حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
لما المجموعه R فهي البلقية  
سميتها منخفضة للثدييات وسامة للحشرات والأعورسات سميتها منخفضة للثدييات وعالية للحشرات  
لها صفت جهازية عالية  
كلوريت والدايملفوتون والديميتون-كب-ميتيل

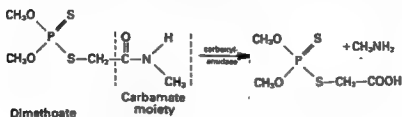




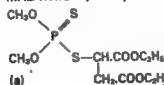
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
المجموعة  $R_2$  سلسلة الهلالية قصيرة تغطي سمية  
منخفضة للثدييات وعالية للحشرات و الأكاروسات  
المجموعة  $R_3$  سلسلة الهلالية قصيرة  
لها تأثير سام جهازي ولها تأثير جهازي ولايس  
كالديميثويت



حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
عندما تكون المجموعة  $R_2$  أروماتية و  $R_3$  الهلالية  
تغطي مشتقات شديدة السمية  
وعندما تكون المجموعة  $R_2$  أروماتية و  $R_3$   
تغطي مشتقات منخفضة السمية للثدييات والحشرات  
كالألثون

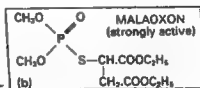


MALATHION (weakly active)



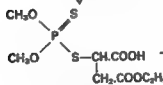
in INSECTS  
rapid oxidn

in MAMMALS  
slow oxidn



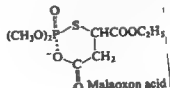
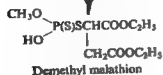
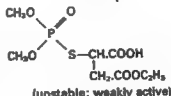
in MAMMALS  
rapid hydrolysis

in INSECTS  
slow hydrolysis



(inactive)

in MAMMALS  
slow oxidn

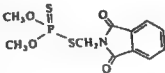
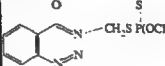
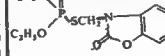


جدول رقم (١١-٨): أمثله لبعض السموم التابعة لعائلة حمض التوسفوداي-

ثيو بيك

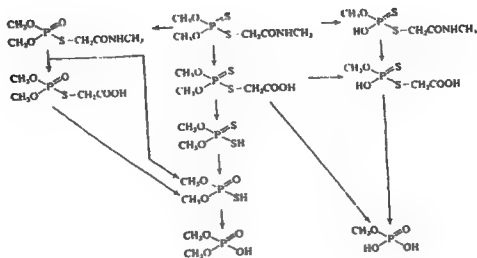
المركب	مستوى السمية	الآثار المتوقعة والفرق بين
مالاثيون : كلورواثيل O,O-dimethyl S(1,2-dicarboxy ethyl) phosphorodithioate  S  $(CH_3O)_2 P-S-CH-CO_2 C_2 H_5$  $CH_3 CO_2 C_2 H_5$	سمية منخفضة للتنبؤات وأوت السم الحار القليل الجرعة القليلة للتلف بالغلم للفران ٢٨٠٠ ملغ/كج له تأثير لاس ومعدى قوى وملبط غير عكسي للتأثير له تأثير غير جهازي الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) ٠.٠٢ يتكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانعة للتأثير يذوب بالماء (١٤ جزء في المليون) ويعطى المضويات العضوية يتحلل مائياً بالموت القوي و المتعطل و الحامضي سميته منخفضة على الأسماك و الطيور و التحل	شده متوسطة قصير لوس له اثر اثر عكسي قوي تتخلص منه بسهولة للكاربوكسيلات
أثير : فورماتيون Aithio : Formathion O,O-dimethyl S(methyl carbonyl -N-methyl formyl) phosphorodithioate	سمية عالية للتنبؤات وأوت السم الحار القليل الجرعة القليلة للتلف بالغلم للفران ٢٥٠ ملغ/كج له تأثير لاس ومعدى قوى وملبط غير عكسي للتأثير تأثيره جهازي الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠.٠٧ يتكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانعة للتأثير يذوب بالماء (١٠ جزء في المليون) و يذوب في المضويات العضوية سميته منخفضة على الأسماك و الطيور و التحل	شده متوسطة متوسط نسبياً اثره لكاركسي ضعيف
دايميثايل ثيو بيك : روجور : سيان Dimethoate : Rogor : cyan O,O-dimethyl S(N-methyl carbonyl -N-methyl) phosphorodithioate  S  $(CH_3O)_2 P-SCH_2 CONH CH_3$	سمية منخفضة للتنبؤات وأوت السم الحار القليل الجرعة القليلة للتلف بالغلم للفران ٢٧-٢٧ ملغ/كج له تأثير لاس ومعدى قوى وملبط غير عكسي للتأثير تأثيره جهازي الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠.٠١ يتكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانعة للتأثير يذوب في الماء (٢٥٠٠ جزء في المليون) و يذوب في المضويات العضوية يتحلل مائياً و تحلل له ذرمة	شده متوسطة قصير ونيهار بسهولة Encounters اثره لكاركسي ضعيف
إيمان : ميثايل ثيو بيك O,O-dimethyl S(methyl mercapto phenyl acetate) phosphorodithioate	سمية متوسطة للتنبؤات وأوت السم الحار القليل الجرعة القليلة للتلف بالغلم للفران ١٧٢ ملغ/كج له تأثير لاس ومعدى قوى وملبط غير عكسي للتأثير له تأثير جهازي و سمية الشابة عالية الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠.٠٨ يذوب بالماء ويعطى المضويات العضوية يتكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانعة للتأثير	شده متوسطة متوسط اثره لكاركسي ضعيف

تابع

التركيب	مستوى السمية	الأثر المبيد والتركيبي
<p>إيميدان : فوسمت : فوفالافوس  <math>O,O</math>-dimethylphthalimide ethyl              phoscorodithioate</p> 	<p>سمية عالية للكثيبت ونوبات قدم لحار قتلح              الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٢٦ مللج/كج              له تأثير لاسن ومدى قوى ومكيط غير عكسي للتأثير              الحد المسموح بتأوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٦              يتكسد للمشتق الكسوجيني الأكار مناهضة للتأثير              بنوب بالماء (٢٥ جزء في المليون) وبمعلم المذيبات              العضوية              يتحلل مائيا بالوسط القلوي وثابت بالحمضي              سموته منخفضة على الأسماك والطيور و التحل</p>	<p>فرد المبيد              متوسط              له أثر تركسي              ضعيف</p>
<p>فونكوس ميثول : جوتاثيون              Azinphos methyl : Guthathion  <math>O,O</math>-dimethyl-S-(benzo amine              methyl) phoscorodithioate</p> 	<p>سمية عالية للكثيبت ونوبات قدم لحار قتلح              الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٠-٥٠ مللج/كج              له تأثير لاسن ومدى قوى ومكيط غير عكسي للتأثير              تأثيره جهلري              الحد المسموح بتأوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٠٢٥              يتكسد للمشتق الكسوجيني الأكار مناهضة للتأثير              بنوب بالماء (٢٢ جزء في المليون) و بنوب في              المذيبات العضوية              له سموة على الأسماك والطيور و التحل ١-٠.٠٠٦              جزء في المليون</p>	<p>فرد المبيد              طويل</p>
<p>ثيميت : فونتر              Thimet : Phorate  <math>O,O</math>-dimethyl-S-methyl -thio              ethyl phoscorodithioate</p> <p>5  <math>(C_2H_5O)_2 P-SCH_2SC_2H_5</math></p>	<p>سمية عالية للكثيبت ونوبات قدم لحار قتلح              الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢ مللج/كج              له تأثير لاسن ومدى قوى ومكيط غير عكسي للتأثير              تأثيره جهلري              الحد المسموح بتأوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٠٢              يتكسد للمشتق الكسوجيني الأكار مناهضة للتأثير              بنوب في الماء (٥٠ جزء في المليون) و بنوب في              المذيبات العضوية              يتحلل مائيا و يحدث له تسمية</p>	<p>فرد المبيد              متوسط</p>
<p>أوزافون : زولون              Phozalone : Zolone  <math>O,O</math>-dimethyl-S-(6-chloro-2-oxo              benzothiaz-3-yl) methyl              phoscorodithioate</p> 	<p>سمية متوسطة للكثيبت ونوبات قدم لحار قتلح              الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٨٠ مللج/كج              له تأثير لاسن ومدى قوى ومكيط غير عكسي للتأثير              تأثيره غير جهلري              بنوب بالماء (١٠ جزء في المليون) وبمعلم المذيبات              العضوية              يتكسد للمشتق الكسوجيني الأكار مناهضة للتأثير              يتحلل مائيا بالوسط القلوي و ثابت بالوسط الحمضي              و المتصلل</p>	<p>فرد المبيد              متوسط              فرد تركسي              متوسط و              يتراكم بقتور              لحوالج</p>

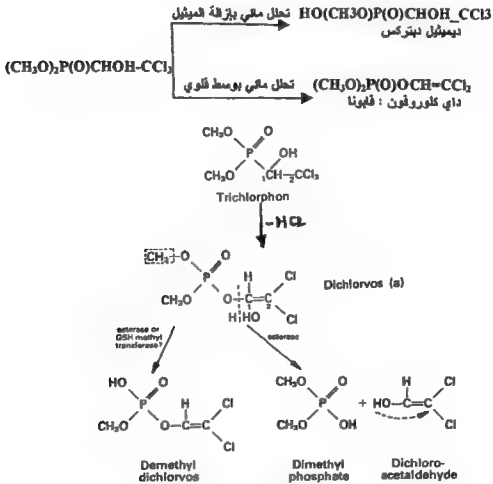


و الخريطة التالية توضح مسارات تمثيل ( Metabolism ) إحدى المركبات الشائعة الإستخدام و الذي إنتشر نطاق إستخدامها خاصة في جمهورية مصر العربية و حتي الآن وهو مركب الدايمثويت : الروجور : السيغون ( Dimethoate : Rogor : Cygon ) نظراً لأثره المتبقي القصير ( Short residual effect )



#### ٤-عائلة مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهى سموم ذات فاعلية عالية للحشرات خاصة الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحة العامة (public health) والأكاروسات والفطريات والحشائش . وغالباً ما يحدث لأفرادها عملية تحليل مائي بإزالة الألكيل (hydrolytic demethylation) أو تحليل مائي في وسط قلوى يؤدي لخروج جزيئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .



## آلية تثبيط إنزيم الكولين استيريز بالسموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية

(Acetyl Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus  
Poisons & Environmental Pollutants)

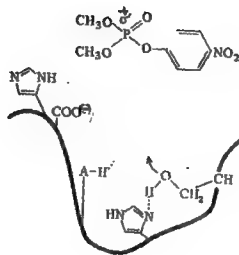
نظراً للموانعة العالية بين التركيب البنائي والكيميائي والفراغى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائي والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأسيتيل كولين استيريز فإن جزيئى المركب الفوسفوري السام (المتبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبته (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) وذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجها عن دورة الطبيعي من حيث عملية تحليل مادة تفاعله الأساسية والمنفردة بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى

وآلية التثبيط ( ميكانيكية فعل هذه المجموعة من السموم ) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة ( حال ارتباط جزيئى الإنزيم بجزيئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphorylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تادية عمله فى تحليل مادة الأسيتيل كولين عقب تادية وظيفتها مباشرة ( المنفردة لنقل السيال :الإيعاذ العصبى ) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللى (Etecropilic attack) حيث تهاجم ذرة الفوسفور بالثشق الإليكتروفيللى بجزيئى السم على الثشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزيئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة ( مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب

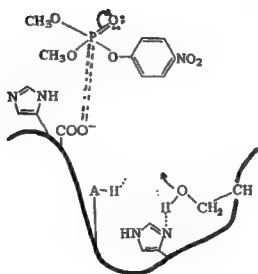
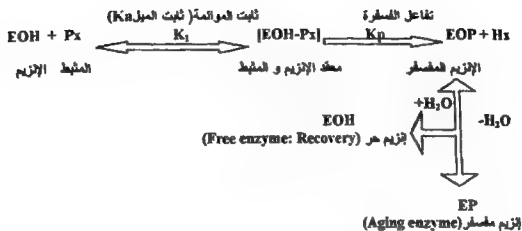
وربط ذرة الفوسفور بالجزئى السام ( أو ذره النيوتروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأستيل كولين ) ربطا كهربيا بقوى كولب (Coulomb forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزئى إنزيمى مفسفر ، لذا نجد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Electrophilic leaving group) بجزئى المركب السام من خلال رابطة هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل قوى تجاذب خاصة بين جزئيات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالبية : كذرة الأكسجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيا وتمد الرابطة الهيدروجينية أقوى من الرابطة ذات القطبية العالية وكذلك المنخفضة والتي بدورها أقوى من الروابط الغير قطبية ] ، شكل رقم (١١-١٦) .

فى حين يرتباط أو تجاذب فان درفالس [ قوى الارتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفه توجد بجميع الجزئيات القطبيه وغير القطبيه و التى تنفطر للقطبيه الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزئيات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزئيات وتوزيعها الفراغى فتحدث ازاحات لحظية تؤدى لقطبية مؤقتة تؤدى بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزئى . وهو ما يلعب دوره فى إيجاد تضاعف الجزئيات الداخلة فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكلما زاد تفرع السلسلة (الشكل الكروى) كلما صغرت مساحة مسطح الجزئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإليكترونية للجزئيات فتتخفف قوى فان درفالس والعكس صحيح ] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدورها على الارتباط بالجزء المحب للنواء خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت بعد ذلك كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلات الساحية للإلكترونات ذات التأثير الحث السالب ( كما بمركب الباراثيون ) .



شكل رقم (١١-١٦): خطوة الموائمة (Affinity) كخطوة أولى في تثبيط إنزيم  
الأسيتيل كولين استيراز بمثبط فوسفوري عضوي

وبعد ارتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئياً نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة ( الشق الأليكتروفيلي ) بجزئي المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلي ( المركز الأنيوني ) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الأليكتروفيلية بجزئي المثبط السام ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التالية :

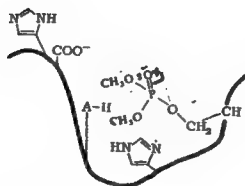


شكل رقم (١٧-١١): خطوة تكوين معقد الإنزيم و المثبط كخطوة ثانية في تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز

وتحكم خطوه تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفوري (Enzyme inhibition complex) بثابت الموائمة: الميل (Affinity constant : ka) والذي يساوى رياضيا :

$$K_a = K_1/K_2$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) و تكوين الإنزيم المفسفر ، شكل رقم ( ١١-١٨ ) وثابت التثبيط (K<sub>i</sub> : Inhibition constant) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هي الأسيتل كولين فيسترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأسيتل كولين في حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمثلها الثابت (K<sub>2</sub> : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط (K<sub>3</sub> : K<sub>i</sub>) بطيئة جداً لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعله (في حين نجد أن الثابت (K<sub>2</sub>) متوسط السرعة ولكن أقل عما في حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K<sub>3</sub>) أقل بطيء أيضا ) .



شكل رقم (١١-١٨): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر كخطوة ثالثة في تثبيط إنزيم الأسيتل كولين استيراز بمثبط فوسفوري عضوي

وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط ( $K_3: K_i$ ) أى الخطوة الأبطأ هى الخطوة الحرجة والمحددة (Determinant) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث والتي يمكن إيضاحها في الشكل التالي رقم (١١-١٩) . وكذلك فعلمية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكليوفيلي لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتيجي بالإينزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقة خطية بين ثابت معدل التحلل القلوي ومعدل تفاعل جزيئي السم الفوسفوري مع الإينزيم : ثابت ثنائي الجزيئي ( $K_i$  : Bimolecular constant) .

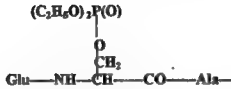
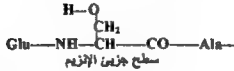
ولطالما ترتبط القوة المناهضة للإينزيم (Anti Ch.E.E) بقوة سحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجود إستبدال بالموضع بارا أو بالموضع ميتا بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكتروني لها بثابت هامت ( $Hammett's constant$ ) فالمجموعة التاركة فى الإحلال المحب للشحنة الموجبة (نيوكليوفيلي) وهى المجموعة التى غالباً ما تكون ثابتة كانيون فإذا كان الإحلال على ذرة الفوسفور كمجموعة ثابتة فإن ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدلة زادت الفاعلية البيولوجية ( السمية ) والنشاط المناهض للإينزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بالشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيمولينغ حتى الجهاز العصبي المركزي وهو ما يؤدي فى النهاية لتخريب (Vilcate) عمليات إنتقال السيال العصبي من الخلايا العصبية المساعدة في العقد العصبية ( وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبي الطرفي خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لا تتأثر لأن الناقل الكيميائي بينهما هو حمض ل- جلوتامات .



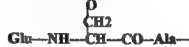
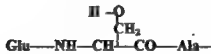
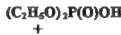


جزء المنشط الفوسفوري



إنزيم مفسفر (مكون غالبا ما يكون ثابت)

إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين  
(O-Dealkylation)  
Aging



شكل رقم (١١-١٩) : الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم



## الباب الثاني عشر

مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

وحركية تثبيط الإنزيم



## مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

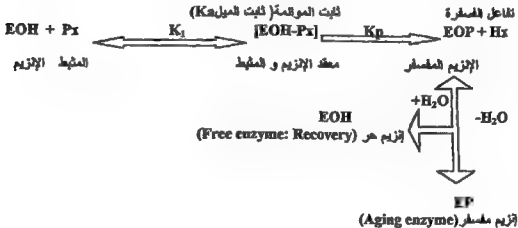
(Reversible & Irreversible Enzyme Inhibitors)

كما سبق نجد أن جزيئات بعض السموم الفوسفورية العضوية ( كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتى إيضاها بعد ) كذلك جزيئات السموم والملوثات البيئية المحتوية على ذرة موجبة الشحنة تعد مواد تتفاعل (Substrates) للإنزيم إلا أن جزيئات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تتفاعل سينة للإنزيم وهو ما يرجع لمعدل ثابت تتفاعل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) المنخفض والمعبّر عن معدل إزالة الفسفرة وهو ما يجعلها قادره على طي (Tie up) جزيئى الإنزيم .

وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عمليه تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعا للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزيئى المركب :

### ١- عملية التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible Inhibition)

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزيئى الإنزيم المثبط المفسر أو المكرّم من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) حيث تتكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covalent bond) المتكونة فى معقد الإنزيم والمثبط (المعقد العكسي Reversible enzyme substrate).



أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعة نيستروجين موجبة الشحنة تتصل بالموقع الأنيوني السالب الشحنة بالإتيزم بواسطة حجم قوى كولمب وقوى فان درفالس .

فالتثبيط العكسي للإتيزم يكون على الأقل في جزء محتمل يمثل الموقسع الأنيوني مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هي إلا مركبات غير مسقطبة (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين نتراميثيل أمونيوم و مركب د. ثيوبوكيورارين وأحسها الأمينات الثلاثية (Tertiary amines) أو الأمينات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطات جيدة حيث تقص مجاميع الألكيل بها يؤدي لنقص المساهمة بجزء كبير من طاقة ربط الجزئي المثبط بالموقع الأنيوني لجزئي الإتيزم .

ومن أحسن هذه المركبات تثبيطا المركبات المحتوية منها بجانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع أروماتية تبلغ قوة ارتباطها بالإتيزم ١٢٢ ضعف مثيل تراي أمونيوم ، جدول رقم ( ١٢-١ ) .

أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهي المسئولة عن سمية مركب د. ثيوبوكيورارين كسم عصبي فعندما تكون عدد ذرات الكربون  $n = 10 - 12$  ذرة كربون فإن تثبيط الإتيزم يصل أقصاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولي ميثيلين (Poly methylene) حيث المسافة بين مجموعتي النيتروجين ١٤-١٥ أنجستروم وهي نفس مسافة مركب د. ثيوبوكيورارين والتي تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين في الحلقات المشبعة التركيب والتي لها نفس عدد ذرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتون عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثي بالحلقات الغير مشبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهي مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسي لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covalently) وثباتها ما هو إلا غير عكسي والذي بدوره يتحول لمعقد آخر هو (E) والذي ينهار ببطيء وينفرد الإتيزم مرة أخرى .

جدول رقم (١٢-١): قيم ثابت الارتباط للإنزيم الحر ( $K_i$ ) و ( $K_{ai}$ ) للإنزيم الماسقل لمثبطات عكسية

$K_i(M)$	$K_{ai}(M)$	Inhibitor
$6.3 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-1}$	$\text{HNH}_2\text{CH}_3$
$6.3 \times 10^{-2}$	$1.1 \times 10^{-1}$	$\text{HNH}_2\text{CH}_3$
$2.6 \times 10^{-2}$	$3.2 \times 10^{-2}$	$\text{HNH}_2\text{CH}_3$
$4.8 \times 10^{-2}$	$4.0 \times 10^{-2}$	$\text{HNH}_2\text{CH}_3$
$2.8 \times 10^{-2}$	$2.8 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$ (TMA)
$1.3 \times 10^{-2}$	$6.3 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
$3.7 \times 10^{-2}$	$3.6 \times 10^{-2}$	$\text{HN}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
$1.85 \times 10^{-1}$	$4.3 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
$1.2 \times 10^{-2}$	$7.6 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (TEA)
$1.2 \times 10^{-2}$	$2.0 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
$6.7 \times 10^{-2}$	$1.4 \times 10^{-1}$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
$3.8 \times 10^{-1}$	$9.8 \times 10^{-1}$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
$5.3 \times 10^{-2}$	$2.0 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$
$7.7 \times 10^{-2}$	$5.7 \times 10^{-1}$	(PZA)
$6.3 \times 10^{-1}$	$1.4 \times 10^{-2}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$
$5.8 \times 10^{-2}$	$1.3 \times 10^{-1}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (decamethonium)
$5.2 \times 10^{-2}$	—	
$4.0 \times 10^{-2}$	—	

\*  $K_i$  measures binding to free enzyme;  $K_{ai}$  measures binding to the acylated enzyme.



وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤدية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتنشيط العالي العكسي الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. نيويوكيورارين :



Pyridine



Methylpyridinium

أما النتروجين الرباعي بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدينيوم (methyl pyridinium) فهي مثبطات جيدة وبالرجوع لحركية التنشيط العكسي والمثبطات العكسية والتي تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :



كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالي يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :





حيث ES قليله وتهمل وتعنى أن  $K_s$  تكون كبيرة جداً والتثبيط العكسى وفى وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Steady state) فإن :

$$V = \{v[1 + [I]/K_i] / [1 + K_m/[S]][1 + 1/k_d] + [S]/K_{as} + [I/K_{ai}] + [K_m/K_s]\}$$

حيث يلاحظ من المعادلة أنه عند تركيزات عالية من مادة التفاعل فإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفض وقيمة  $[I/K_{ai}]$  يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفة مثل الفينيل أسيتات فإن معقد  $[EAS]$  لا يتكون كما بالجدول السابق .  
وبمقارنة قيمة  $k_i$  وقيمة  $K_{ai}$  بالجدول السابق وللتسوية تشير إلى أن الارتباط للمثبط العكسى بالإنزيم الحر غالباً ما يكون مختلف معنوياً عن الارتباط بالإنزيم المأسئل وعليه فالمثبطات غير العكسية ومواد التفاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة ( تثبيط عكسى ) والذى يمكن أن يحدث خلال التثبيط الغير عكسى فى حاله تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنا سوف تختلف معادلة الحركية بعض الشيء عما سبق شرحه .

## ٢- عملية التثبيط الغير عكسية : المثبطات الغير عكسية (Irreversible Inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التى يتفاعل بها إنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كيميائية التفاعل تختلف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خلال الدقائق أو الساعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبياً قبل مرحلة الحالة الثابتة واستعادة الإنزيم حرراً من المعقد المكربم تكون غالباً أسرع من الإنزيم المفسر لدرجة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكربامات قبل الفوسفات ولكن نجد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذى عنده يتكون المعقد والمثبط وعلى درجة ثباته .









ويقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبل بدء حدوث الحالة الثابتة ، أما معدل الاستعادة (Regeneration) فغالبا ما تقاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الاستعادة غى غياب أى مثبطات لاحقة ، جدول رقم (١٢-٢) .

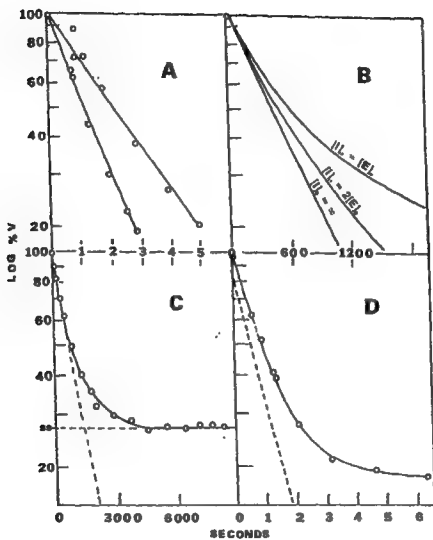
وعند تحضير المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقاس قبل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى من الأنزيم : أى قياس قيمة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط ( $pI_{50}$ ) لخمسين فى المائة من النشاط الإنزيمى :

ففى حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالما مادة التفاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة ( $pI_{50}$ ) لمستوى من تركيزات المثبط المختارة والتي فى الغالب تسبب عدم التثبيط . والتركيزات العالية والمسببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضير مع الإنزيم وبتوقع النسبة المئوية للتثبيط فى مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة ( $pI$ ) فيه هى القيمة التى تقطع المنحنى عند ٥٠% تثبيط وتسمى باللوغاريتم السالب للتثبيط ( $pI_{50}$ ) شكل رقم (١٢-١) .

أما ثابت المعدل ثنائى الجزيئ ( $Bimolecular rate : k_i$ ) لمركب فوسفورى عضوى (Px) يحتوى على مجموعة مفسفرة (Phosphorylating group) تتصل بمجموعة تاركة (x) فتكون معادلة التثبيط ( معادلة تفاعل ثنائى الجزيئى بسيطة يتحكم فيها (Ki) ) .

جدول رقم (١٢-٢): قيمة معدل ثابت الفسفرة والتفكك والتثبيط ثنائي الجزيئي لبعض المثبطات الفوسفورية والكرباماتية لمصادر إنزيم مختلفة

$k_i$ (min <sup>-1</sup> )	$K_i$ (M)	$k_i$ (M <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	Temp. (°C)	Compound المركب	Enzyme مصدر الإنزيم
47	$2.7 \times 10^{-3}$	$2.4 \times 10^3$	5	Malsaman	ACME (barvine)
66	$6.2 \times 10^{-3}$	$1.5 \times 10^3$	25	Malsaman	BeCME (beetles)
407	$1.2 \times 10^{-2}$	$3.4 \times 10^3$	25	DPP	ACME (barvine)
149	$2.6 \times 10^{-3}$	$3.3 \times 10^3$	25	DPP	BeCME (beetles)
52	$1.2 \times 10^{-3}$	$4.9 \times 10^3$	25	 (phosphoroglycidate)	ACME (barvine)
3	$1.41 \times 10^{-2}$	$2.1 \times 10^3$	5		ACME (barvine)
0.81	$2.2 \times 10^{-2}$	$3.7 \times 10^3$	25		
43	$3.6 \times 10^{-2}$	$1.2 \times 10^3$	25	 (parosum)	
187	$2.0 \times 10^{-2}$	$8.6 \times 10^3$	5	 (methane)	ACME (barvine)
90	$1.3 \times 10^{-2}$	$9.9 \times 10^3$	5	 Insecticide carbamate	BeCME (beetles)
146	$1 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^3$		 Alkylcarb	ACME (barvine)
>20	$>5 \times 10^{-2}$	$1.2 \times 10^3$		Carbonyl	ACME (barvine)
88	$5 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^3$		Carbonyl	ACME (barvine)
10.0	$2.3 \times 10^{-2}$	$3.3 \times 10^3$		Sacrine	ACME (barvine)
46.5	$1.2 \times 10^{-2}$	$4.9 \times 10^3$		 (neuroglycidate)	ACME (electrical)



شكل رقم (١٢-٧): منحنيات تشييط إنزيم الأسيتيل كولين أستيريز .

جدول رقم (١٢-٣): مقارنة بين السموم المثبطة عكسياً والمثبطة غير عكسياً:

السموم المثبطة غير عكسياً (المباشرة: تثبيط غير تنافسي) للإيزيم Irreversible Inhibition : Direct :Non competitive)	السموم المثبطة عكسياً (الغير مباشرة: تثبيط تنافسي) للإيزيم (Reversible Inhibition: In direct: competitive)
السموم جزئياتها مستقطبة (polarized)	السموم جزئياتها غير مستقطبة (depolarized)
تؤدي لتثبيط غير تنافسي فلا يتمكن الإنزيم من استعادة نشاطه مرة أخرى aging لكبر الموائمة لفترة زمنية $10^{-1}$ دكا	تؤدي لتثبيط تنافسي وهنا يتمكن الإنزيم من استعادة نشاطه recovery لضغط الموائمة لكل قيمة $10^{-1}$ دكا
تثبيط ٥٠% من النشاط الإنزيمي عند تركيز $10^{-1}$ مول	تثبيط 50% من النشاط الإنزيمي بتركز $10^{-1}$ مول
جزئياتها لها أثر بقاء طويل long lasting effect	جزئياتها لها أثر بقاء قصير short lasting effect
الإنسان والقطط أكثر حساسية لها عن الأرانب	الإنسان والقطط أقل حساسية لها من الأرانب
المضلات الحمراء أقل حساسية عن البيضاء	المضلات الحمراء أكثر حساسية عن البيضاء
تؤدي لشلل سيزامي spasmic paralysis	تؤدي لشلل ارتخائي flacid paralysis
لا تضاد للإيزيم الكولين استيريز	تضاد للإيزيم الكولين استيريز
ينشط فطها edrophorym و أيونات الكالسيوم	ينشط فطها edrophorym و أيونات الكالسيوم
حيث إضغطة كمية زائدة من مادة التفاعل لا تحصل سرعة التحلل إلى أنصافاً ولكن بزيادة المثبط تصل السرعة القصوى للصفر ويتكاثف المنحنى في نقطتان و ذلك لتأثير المثبط على التركيب التكويني للإيزيم و لا يؤثر على قيمة $K_m$ لتأثيره على السرعة القصوى فيصبح: $V_{max} = 1/V_{max}[1+1/K_i]$ $\text{Slope} = K_m/K_{V_{max}} = [1+1/K_i]$ التأثير المثبط هو خفض تركيز الإيزيم: $K_i = 1/[V_{max}/V_i + 1]$	يشابه المثبط التنافسي مع مادة تفاعل الإيزيم واللذان يتنافسان على مراكز التشغلة فلا تتغير السرعة القصوى $V_{max}$ بوجوده وعند توليده لكل السرعة وتزيد قيمة $1/V$ ويعد الخط على استقامته يعطي $1/K_m$ جديدة أكبر من $1/K_{m1}$ وبنهاية التحليل تكون قيمة $K_m$ عالية بالمثبط عن قيمة $K_{m1}$ ويتكاثف المنحنى في نقطة $V_{max}$ هي

## كينيتيكية(حركية) تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

ترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع الوقت:



$$-d(\text{EP})/dt = [(\text{EP}) - d(\text{E.})] / dt = d(\text{E}) / dt$$

$$-d(\text{E}) / dt = \text{Ki}(\text{E.}) - (\text{EP})(\text{E.})$$

وعندما تكون :

$$(\text{E}) = (\text{E.}) - (\text{EP}) \quad \text{تنتج المعادلة التالية} :$$

$$(\text{E.}) = \text{E} + (\text{EP})$$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (١٢-٣) :

$$\text{عندما } \text{EP} = 0 : t = \text{صفر وعليه فإن} :$$

$$t = t. : \text{عندما } \text{EP} = \text{E.}$$

$$\ln (\text{E.}) / (\text{EP}) = (\text{EP}) = \text{Ki} [I] . t$$

ويمكن قلب ( convert ) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا قياس قيمة السرعة الابتدائية  $v.$  وكذلك قيمة السرعة  $v$  وذلك بإحلال  $[V. / V]$  بدلا من  $[\text{E.} / \text{EP} - \text{EP}]$  وهو ما يحدث عندما تكون :

$$\text{E} = (\text{EP}) - \text{E.} v.$$

$$\text{Ln } V. / V = \text{Ki} (I) . t$$

وهنا يقارب تركيز المثبط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (E) والذي اضعف ليكون أكثر كثيرا عن (E) و بالتالي :

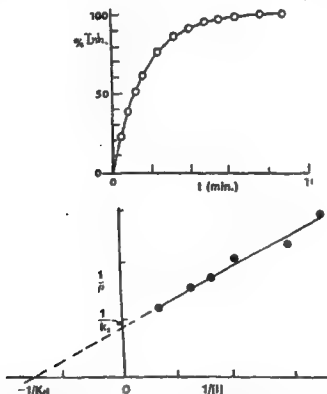
$$[I] = [E] = [I.]$$

ولطالما أن [I] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ في الاعتبار قيمة (E).

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أى قيمة ثابتة من المثبط [I] فإن المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية :

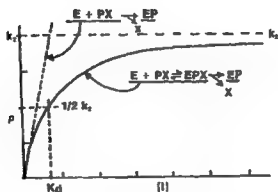
$$\ln V = -K_i [I] . t + \ln V.$$

و بتوقيع قيم  $\ln V$  مقابل  $t$  نحصل على خط مستقيم ميله  $-K_i[I]$  ويمكن منه تقدير قيمة  $K_i$ .



شكل رقم (١٢-٣) : منحنى تنشيط أنزيم الكولين استيراز بمركب الباراثيون

و أى قيمة لتثبيط ٥٠ % من نشاط الإنزيم سوف تقترب من  $1.0 \times 10^{-4}$  مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية كما فى الشكل التالى رقم (١٢-٤)



شكل رقم (١٢-٤) : كينيتيكية تثبيط من الدرجة الثانية للإنزيم

وتكون قيمة تثبيط ٥٠ % بالمثبطات القوية تقريبا من تركيز الإنزيم تحتاج لفترة ١٥ دقيقة و التفاعل تنافسى : تثبيط تنافسى ( Competitive inhibition )

$$P = \ln V / V \cdot t = K_i [E]$$

و القيمة :  $\ln V / V \cdot t$  تعنى معنى تجريبى كقيمة ل



ثابت الميل و الأستله (Affinity and Acetylation constant)

للتأثيرات الفراغية للتركيب البنائي الفراغي ( Structure configuration )  
لجزئى المثبط تأثيره على مدى إحتماله الإنتطابق لجزيئى المثبط على  
الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى :



ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكن  
حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عمليه إزالة الفسفرة  
ثابت إزالة الفسفرة  $K_2$  تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فى تثبيت  
الفسفرة  $(K_2)$  حيث :

$$[E.] = [E] + [EPX] + [EP]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$EP = -d[EP] / dt = K_2 [EPX]$$

فالتغير فى [EPX] يمكن إيجاده من المعادلة المحددة لقيمة  $K_d$  من معادلة  
بقاء المادة :

$$K_i = [E] [I] / [EPX] = [E.] - [EPX] - [EP] [I] / [EPX]$$

ويحل المعادلة لقيمة [EPX] :

$$P = \ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

حيث P ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبي كما  
بالمعادلة السابقة :  $P = \ln V/V. t I K_i$  و المبينة على التخطيط السابق .

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال P مع ١  
 $K_2$  مع V و  $K_4$  مع  $K_m$  و 1 مع S تظهر المعادلة السابقة ولسها نفس  
 تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لماكن خطي .  
 وعند توقيع قيم P مقابل قيم [I] تظهر ممانكة لما يحدث عند توقيع قيم  
 V مقابل قيم S وتعطى منحنى قطع زائد قائم (Rectangular hyperbola) :

$$1/P = K_2 / K_4[I] + 1/K_2$$

ويتبع القاطع  $1/K_2$  فإذا كانت قيمة [I] أقل بكثير من  $K_4$  فإنه  
 بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصل على الامتداد  
 (Extrapolation)  
 وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتي على طريقه الارتباط و سرعة فسفرة الموقع  
 النشط و الذى ينعكس بواسطته  $K_4$  و  $K_2$  .  
 والعلاقة بين  $K_4$  و  $K_2$  بالمعادلة السابقة وقيم  $K_i$  بالمعادلة يمكن  
 إظهارها باعتبار أن [I] أكبر أو تساوى  $k_4$  وبالرجوع للمعادلة :

$$P = \text{Ln} [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_4/[I]$$

و التى يمكن إختصارها الى :

$$P = K_2/K_4 [I] = K_i [I]$$

و عندما تكون [I] أقل كثيراً من  $K_4$  :

$$K_i = K_2/K_4$$

أى أن قوة التثبيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتى  $K_2$  و  $K_4$  حيث  
 أن  $K_i$  معدل التثبيط الكلى

التثبيط في وجود مادة التفاعل والمثبط العكسي :

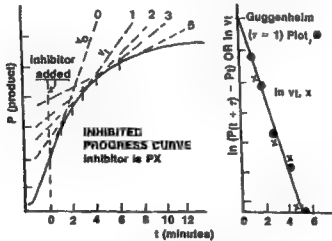


وبتطوير المعادلة السابقة :  $P = \text{Ln} [V_0 / V] / t$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1 + (K_d/[I]) (1 + S/K_m)$$

وهي معادلة ممانكة لوصف التثبيط التنافسي النقي.

وللحصول على قيمة P يستخدم منحنى تقدمي لمادة التفاعل حيث الخطوط المتكسرة هي ظل ميول منحنى النمو التثبيطي التقدمي حيث يعطى السرعات  $V_1$  و  $V_2$  بالنسبة للوقت  $t_1$  و  $t_2$  بعد بدء التثبيط ويمكن تفسير المنحنى باستخدام (Guggenheim plot) حيث أقصى تركيز الناتج المتكون في الوقت  $t$ . وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيان نفس الميل ولتقدير  $k_1$   $k_2$  فإن  $K_m$  يجب وأن تكون معلومة ، شكل رقم (١٢-٥).



شكل رقم (١٢-٥) : منحنى التثبيط التقدمي للمثبط

## حركية إنزيم الأسيتيل كولين استيراز (Acetyl Cholinesterase kinetics)

تختلف درجة سمية أفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم باختلاف تركيبها الكيميائي والبنائي ، فالمركان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضهما في مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدرة ( الجرعة القاتلة للنصف  $LD_{50}$  ) وثابت الموائمة  $(k_a)$  و ثابت الفسفرة  $(k_p)$  وثابت التنشيط  $(k_i)$  وسجلت النتائج و التي لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التنشيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب) وعليه يمكن أخذ قيمة ثابت التنشيط  $(K_i)$  كمقياس على درجة التنشيط كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)
- ميل المركب  $(k_a)$  لإنزيم الكائن (ب) < من ميل الكائن (أ) رغم تساوى ثابت الفسفرة تقريبا  $(K_p)$  لكل منهما أى أن زيادة السمية ترجع أساسا لدرجة الميل وهى الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء تكوين معقد الإنزيم والمنشط الفوسفورى حيث افترض العالم M ain المعادلة التالية :



وبفرض حدوث إتران بين الإنزيم والمنشط فإن معدل التغير فى تركيز الإنزيم المنشط  $(r) = \text{صفر}$

$$dc/dt = K_1(e_0 - r - q) - K_{-1}(r) - K_2(r) = c = r$$

$$K_1 = (e - q)^{-1} = K_1(r)(I) - K_2(r) - K_2(r) = r / [K_1(I) + K_1K_2]$$

حيث قيمة  $k_2$  أثناء النصفرة المباشرة (القوية) تكون صغيرة جدا

$$K_1 + K > K_2 \quad \text{أى أن}$$

$$K_1 = (e - q)^i = r [K_1 (1) + K_1]$$

$$r = K_1 (e - q)^i / K_1 (K_1 i + K_1)$$

وبقسمة البسط و المقام على  $(K_1)$  و احتمالية حالة إتزانها :

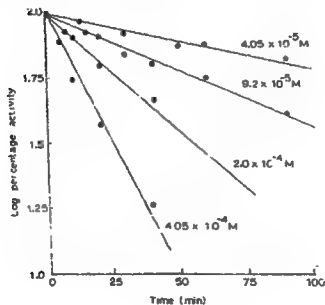
أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$r = (e - q)^i + K_1 / K$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل  $K_a = e / r = (K_1) / K_1$

$$r = (e - q)^i / i + K_a$$

$$dq/dt = K_2 (r) = K_2 (e - q)^i / i + K_a$$



شكل رقم (١٢-٦) : معدل تثبيط الأنزيم بكرات الدم الحمراء لعدة تركيزات من المركب

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط ( r ) << تركيز الإنزيم الحو ( e ) فإن قيمة تركيز ( r ) لا تتغير كثيراً :

$$dq/dt = [K_2(i) / K_a + r] (e - q) = \text{Const.} (e - q) = \text{Const.} dt$$

ويتكامل المعادلة بين الحدين ( q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub> ) والزمن بين ( t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub> )

$$\text{Ln } [q_2 - e] / [q_1 - e] = \text{Const.} (t_2 - t_1)$$

إن قيمة ( e - q ) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم ( V ) مع مادة تفاعله :

$$(t_1 - t_2) = \text{ثابت} = \text{Ln } V_2 / V_1$$

$$(t_1 - t_2) = \text{ثابت} = \text{Ln } V_1 - V_2$$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على 2.3 Δlog V

$$2.3 \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / i (K_a)$$

$$I + K_a = K_2(i) \cdot \Delta / 2.3 \Delta \log V$$

وبقسمة المعادلة على K<sub>2</sub> ( i )

$$\Delta t / 2.3 \text{ Log } V = K_2(i) \cdot \Delta t / 2.3 \Delta \log V$$

وهي الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفسفرة (kp) والميل (ka) لأى مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئى السم (المثبط) و جزيئى الإنزيم ووصل التفاعل لحالة إتران يعقبها حاله فسفرة فما هى قيمة (k I) التى تحصل عليها Aldridge

$$2.3 \Delta \log V = [ K_2(i) / K_a + C ] t_2 - t_1$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين (V<sub>1</sub> = V<sub>2</sub>) فإن t<sub>0</sub> = صفر فإن t<sub>2</sub> = t<sub>1</sub> و V<sub>2</sub> = V<sub>1</sub> وبفرض أن تركيز المثبط صغير جداً عن (K<sub>a</sub>) فإن :

$$2.3 \Delta \log V / V_0 = K_2 / K_a (i) (t)$$

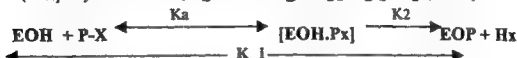
$$K_i = K_2 / K_a$$

$$2.3 \Delta \log V / V = K_i \cdot t$$

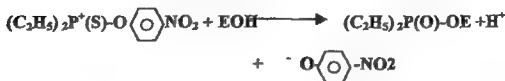
وهي معادلة ألدريدج

## العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة:

مما سبق يتبين أن جهد التنشيط الكلى للفوسفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت التنشيط (K<sub>i</sub>) والناتج عن مدى الموانمة (الميل : Affinity : K<sub>a</sub>) و المؤثر بدوره على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant).



حيث يبدأ التنشيط بهجوم إلكتروفيلى لذرة الفوسفور على هيدروكسيل حمض السرين بإنزيم الأسيتيل كولين استيريز وعليه فإن الاحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكترونى الساحب للإلكترونات (Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الإيجائى (الحثى) (Inductive effect : -I) السالب (و الذى يقوم بسحب الكثافة الإليكترونية تجاهه بعيدا عن ذرة الفوسفور بنواة جزيئى المركب فتزداد إلكتروفيلية ذرة الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت قوة الإليكتروفيلية (الشحنة الموجبة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة للإليكترونات (-I) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور وهو ما عبر عنه العالميين Aldridge & Davison بحساسية ذرة الفوسفور نفسها لهجوم مجموعته الهيدروكسيل السالبة بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتأصل القلوى والذى أمكن التعبير عنه فيما بعد بثابت هامت (Hammett's constant : δ) لقياس التأثيرات الإستبدالية للمجموعة الساحبة للإليكترونات أى المجموعة ذات التأثيرات الإليكترونية (Electronic effects) خاصة عند ما يتم إحلالها لمجموعة أروماتية تتصل بذرة فوسفور إلكتروفيلىه :



وعليه فالعوامل التي قيمة معدل ثابت الفسفرة لها (k<sub>2</sub>) في مددي القيمة المثلى و التي بدورها تزيد صفه الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور للدرجة التصوى للاستبدال تؤدي لزيادة التثبيط والمناهضة للإنزيم :

١- الاستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقته بالسمية :

يعد الإستبدال بارانيترو بحلقه الفينيل إستبدال صاحب للالكترونات 1 يؤدي لسحب الإليكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هذا علاوة على عامل الرنين بالحلقة في نفس الوقت تزداد درجة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتتيح الهجوم الإليكتروفيلي لذرة الفوسفور على مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم فينفسفر (Pphosphorylated enzyme) فإدخال حلقة الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب و بالتالي درجة سميته ولكن يجب الأخذ في الإعتبار بأنه لا تزيد درجة حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يؤدي ذلك لكسرها و إتهيار المركب (Degradation) في نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تؤدي لزيادة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئي السام للإنزيم (Anti cholinesterase)

٢- مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقته بالسمية :

لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للالكترونات تأثيره على معدل الفسفرة و بالتالي على زيادة درجة سمية المركب :

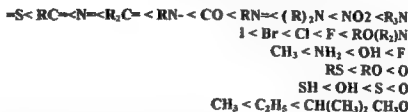
فالوضع بارا : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا أقوى بدورة من الوضع أورثو:

الوضع أورثو > الوضع ميتا > الوضع بارا  
 اتجاه انخفاض للتأثير الحثي (-I) نتيجة تغيير وضع المجموعة الساحبة على الحلقة

حيث يشير السهم إلى اتجاه انخفاض التأثير الحثي وهو نفسه اتجاه إنخفاض السحب الإليكتروني ( الإليكتروفيلية ) حول ذرة الفوسفور وهو ما يعنى اتجاه إنخفاض الهجوم الأليكتروفيلي لنواة المركب على الإنزيم وهو في نفس الوقت اتجاه انخفاض المناهضة للإنزيم ( الفاعلية البيولوجية : السمية ) .



ومن الجدير بالذكر في هذا الصدد الإلمام بترتيب المجاميع المختلفة السالبة للإلكترونات تنازليا كما يلي :



### ٣- التنشيط الكيميائي لذرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التنشيط الكيميائي هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المناهض للإنزيم لأي نواة إستر فوسفوري وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لها بثابت هامت (Hammett's constant :  $\delta$ ) حيث تزداد قيمة تردد قوة التنشيط و بعلاقة خطية .  
فمركب الباراثيون (إستر فوسفو ثيونات ) ضعيف المناهضة للإنزيم ولكن يتحوله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : إستر فوسفو ثيولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضة لزيادة الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور و ارتفاع قيمة ثابت هامت .

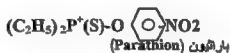
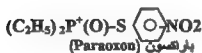
و في نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئي (Molecular orbital) تشير للشحنة الموجبة و الملازمة لذرة الفوسفور في الباراكسون إلى سرعة تحلل عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التنشيط و التي تتفق وآلية التنشيط النيوكليوفيلي (هيدوركسيل حمض الميرين بالإنزيم ) بالموقع النشط بسطح الإنزيم المهاجم بذرة الفوسفور الإليكتروفيلية .

وعليه فارتباط جزيئي السم بمجموعات من شأنها أن تؤدي لصفات إلكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلي فيصبح الجزيئي أقوى في التنشيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلاقة الملاحظة بين النشاط المناهض للإنزيم وثابت هامت للاستبدال في الحلقة العطرية وهو ما توضحه النتائج في الجدول التالي رقم (١٢-٤) وعليه فالإستر ذو قيمة (Super

Delocalizability : Spn يكون أكثر مناهضة للارتباط القوى به وذلك  
لارتباط قيمة (Spn) مع التحلل المائي القلوي

جدول رقم (١٢-٤): قيم التنشيط وثابت هامت لمجموعة من الاستبدالات  
بحلقة الفينيل بمركب داي إيثيل فوسفات على الإنزيم:

المركب	ثابت هامت	لـسو	المركب	ثابت هامت	لـسو
بارا-نيترو	٠,٧٨	٧,٥٩	ميثا-نيترو	٠,٧١	٧,٣٠
بارا- $\text{SO}_2\text{-CH}_3$	٠,٧٣	٦,٦٠	ميثا-(SFS)	٠,٦١	٧,١٢
بارا-سبواتو	٠,٦٣	٦,٨٩	ميثا إيثوكسي	٠,١٢	٣,٨٩
بارا-كلورو	٠,٢٣	٤,٥٢	ميثا-ثرت بيوتانين	٠,١٢-	٦,٠٥
بارا-ميركاتو	٠,٠٥-	٤,٤٨	ميثا-تراي ميثيل امين	٠,٢١-	٦,٤٠
بارا-ثرت بيوتانين	٠,٢٠-	٤,٠٠			



إنجاء زيادة ثقت هامت (٥) إنجاء زيادة الصفات الأكثر فعالية إنجاء زيادة قوة المناهضة للإنزيم  
إنجاء زيادة درجة ثقت الكيموي

ولقد لوحظ أن المعاملة المعبقة بإحدى أفراد مجموعة السيكلوداينات  
المامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من السموم  
الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو  
ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٢-٥)

جدول رقم (١٢-٥) تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ مللج / كج ) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

% للموت		المركب ( مللج / كجم )
المعاملة المسبقة بالألدرين	الكونترول	
صفر	٣٥	باراثيون (٢٢)
٤٤,٤	١٠٠	باركسون (٤٠)
١٥,٤	٨٤,٦	جوثاثيون (١٥)
صفر	٩٥	TEPP (١٠)
١٠	٦٦,٦	DFP (٥٠)
صفر	٥٠	EPN (٧٥)
٢٠	٦٠	TOCP (٢٠٠)
٧٠	٦٠	OMPA (٢٥)

وهو أيضا ما تم إيضاحه بالجدول التالي رقم (١٢-٦) و لكن لتأثير هذه المعاملة خارج الجسم ( In - vitro ) على بلازما الدم .،

جدول رقم (١٢-٦) : تأثير المعاملة بالألدرين على الارتباط في البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسون (٥٠) ميكرو جرام / ملل بلازما )	% للباراكسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكولين استيراز المثبط
الكونترول	١٠,٦	٤,٣ ± ٨٦,٢	٤,٣ ± ١٣,٩	٨٤,٢ ± ٥,٨
المعاملة بالألدرين	١٠,٦	٠,١ ± ٩٩,٤	١,٠ ± ٠,٦	٤٠,٢ ± ٣,٤

ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلورينسي آخر مثل مركب السدنت ( DDT ) و الديلدرين ( Dieldrin ) و الكلوردان (Chlorodan) على سمية الباراكسون ( المشتق التأكسدي الأكسيجيني لمركب

الباراثيون ( فوسفوثيونات ) و التي أدت لانخفاض مستوى السمية بالباراكسون وذلك لانخفاض التثبيط الانزيمي جدول رقم (١٣-٧) :

جدول رقم (١٢-٧) : العلاقة بين الارتباط بالبلازما ( خارج الجسم ) وسمية المشتق الأكسيجيني باراكسون في الفئران الصغيرة المعاملة مسبقا بأى من المبيدات الكلورونية التالية :

المركب ( ملغ / كج )	% للموت للباراكسون (٢ملغ /كج)	% الحر للباراكسون فى البلازما
كونترول	٦٠	١٧,٣ ± ١,٩
نفت (٧٥)	٤٠	٧,٤ ± ٤,٩
ديلدريين (١٦)	٢٠	٠,٧ ± ٠,١
كلورودان (١٥٠)	١٥	٠,٤ ± ٠,١

٤- طول وتفرع سلسلة الأكليل و علاقتها بالسمية :  
المركبات ذات سلسلة الأكليل القصيرة الغير متفرعة تكون أكثر مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها فى نفس عدد ذرات الكربون إلا أنها فى نفس الوقت تكون أكثر ثبات :

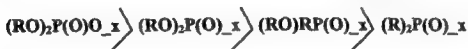


ذو قوة مناهضة متوسطة وترجع لثبات  
أيون الكربونيم (Carbonium ion)  
أقوى التراكيبات البنائية  
مناهضة لأنزيم جلوتاميك  
-كب- ترانسفيراز المزيل  
لمجموعة الأكليل

اتجاه زيادة قوة المناهضة لأنزيم للكوالين استيريز

ومن التخطيط السابق يلاحظ أن إتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه إتجاه سحب الإلكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه إتجاه زيادة المناهضة للإنزيم .

٥- نوعية الإستر الفوسفوري و علاقته بالسمية :  
فالإستر الفوسفاتي (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر الفوسفوني (Phosphonic ester) و الأخير بدوره أكثر مناهضة من الإستر الفوسفيني (Phosphinic ester) :



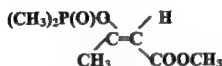
إستر فوسفاتي	إستر فوسفوري	إستر فوسفوني	إستر فوسفيني
(Phosphate ester)		(Phosphonic ester)	(Phosphinic ester)

٦-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية:كبريت الميركابيتو (M ercapto sulphur) :  
تؤدي أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق التأكسدي الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن المركب الأصلي ويزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدي الثاني سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .  
حيث تعزى الفاعلية البيولوجية :السمية : المناهضة للإنزيم بزيادة درجة الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى [-S(O)O-] على الترتيب وقدرتها على سحب الإلكترونات بعيدا عن ذرة الفوسفور .

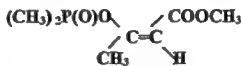
٨- التشابه الهندسي وأثره على معدل الفسفرة والسمية:  
تتفاوت درجة الفاعلية البيولوجية ( درجة السمية و المناهضة للإنزيم ) باختلاف نوعية التشابه الهندسي الموجود بالمركب :

فالمشابه مضاهي (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمي ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرجوع للتركيب الفراغي للجزيئي بكلتا المتشابهين نجد أن المسافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهي هي ٤,٥-٤,٩ أنجستروم وهي أكثر تماثلاً بالنسبة للمنافاة بين الموقعين الإستراتي و الأنيوني بالإنزيم في حين هذه المسافة بالمشابه مخالف (Trans) تبلغ ٢,٢-٢,٤ أنجستروم

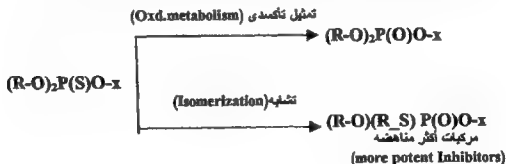


مضاهي مفينفوس  
(cis- mevinphos)



مخالف مفينفوس  
(trans- mevinphos)

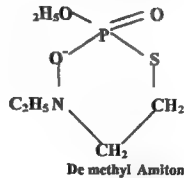
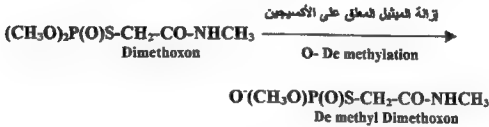
كذلك تؤدي عملية الأكسدة الخفيفة إلى حدوث عملية تشابة (Isomerization) للمشتق ثيوني فوسفات (Thiono phosphate) ذو الرابطة ذات الصفات الإليكترونية العالية و الأقوى في درجة مناهضتها للإنزيم :



## ٩- الأكسدة (Oxidation)

تؤدي أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسجينية أخرى (Oxygen derivatives) و التي تؤدي لخفض صفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فتضعف فاعلية المركب كمناهض للإنزيم وإفتقار الهجوم الإليكتروفيلي لذرة الفوسفور .

فبعد نزع مجموعه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسجين (De methylation) تنخفض فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأملى أى تنتهى مناهضة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinesterase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين إنخفضت سميته إلى ١٧٩/١ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإلتطابق على سطح الأنزيم :



## ١٠- التأثير الفراغي (Steric effect : Es) وعلاقته بالسمية :

تعد معايير التنشيط (Reactivity parameters) غير كافية بمفردها للإمداد بحسابات دقيقة عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط ومناهضة الإنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط الإنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى للجزيئ وفاعليته و باستخدام تحليل الإحتدار لبيانات الجدول رقم (١٢-٨) والموضح بالشكل رقم (١٢-٧) :

لو ISO/١ = ٢,٤٥ + ٥ ٦,٣٠٩ + حيث: ٠,٥٠٧ ٠,٩٥٤ سلسلة إستبدالات بالوضع بارا  
لو ISO/١ = ١,٥٥٧ + ٥ ٥,٨٠٦ + : ١,٣٨٢ ٠,٤٧٩ سلسلة إستبدالات بالوضع ميتا

ويتضمن ثابت التأثير الفراغى (  $\sigma$  ) بكلتا المعادلتين تظهر معنوية ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال فى الوضع بارا الأقوى مع  $\delta$  عن ميتا ، لذا يجب أخذها فى الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا ( حيث  $x =$  المشتق ميتا و  $\delta =$  صفر للمشتق بارا ) :

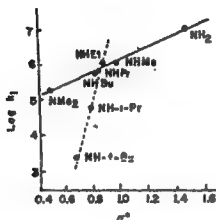
لو ISO/١ = -٠,٠٦ + Es١,١٩ + P-٥ ٢,٤٠ x ٥٧٧  
١٢: ٠,٢٨٥ ٠,٢٨٥ سلسلة إستبدالات بالوضع ميتا

حيث تم الحصول على إرتباط قوى مع قيم (  $\delta$  P- ) أكثر من ( ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشتقات إسترات ليفينولات مستبدله ولهذا يؤخذ فى الإعتبار معيار ثابت التأثير الفراغى (Es) ومن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسن النتائج .

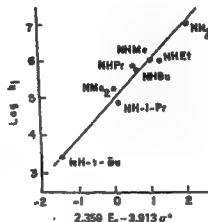
ويمكن لتأثير ثابت (Taft, s constant :  $\delta^*$ ) للإستبدالات القطبية إعطاء إرتباط ردىء بينما كان الإرتباط القوى المتحصل عليه من (Es) و من هنا



نجد أن معدل التثبيت ( المناهضة ) يعتمد على كلاً من  $(E_s)$  و  $\delta^+$  وباستخدامهما نحصل على ارتباط قوى .  
وعليه فالنسبة لجزيئ المركب التالي  $(RO)_2P(O)x$  نجد أنه يجب وأن تكون مجاميع الكوكسي (RO) صغيرة مثل مجاميع الميثوكسي أو الإيثوكسي فزيادة طولها عن ذلك يؤدي لخفض التثبيت نتيجة انخفاض التأثير الفراغي  $(E_s)$  فزيادة طولها فيؤدي لإنفراد إلكترونات من المجموعة (RO) .  
تؤدي لعدم ثبات الإيزيم المفسر .



توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها عدا  
للمركبين أيزو بروبيل و تيرت- بيوتيل الأكل  
مناهضة للإيزيم عما في حالة استخدام  $\delta^+$

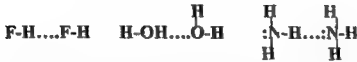


توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها أن انخفاض  
النشاط المناهض للأيزو بروبيل و تيرت- بيوتيل  
ترجع إلى التداخل الفراغي ( Steric Interference )

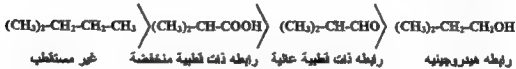
شكل رقم (١٢-٧): العلاقة بين لو غاريتم ثابت التثبيت و ثابت تافت

## ١١- قوى الارتباط الأيونية :

لقوى الارتباط الأيونية خاصة عند تفاعل مركبات الأكسيم (Oxime) النيوكلوفيلية و التي تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المتبط) مرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأكسيم جزيئى الإنزيم المفسفر من الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأكسيم بالمتبط الفوسفورى ويترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سيأتى توضيحه بعد .



فى حين قوى الارتباط الهيدروجينية فهى قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبية بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسجين والنيتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة بين ذرات سالبة فى جزيئات أخرى وهذا الارتباط يمهّد ليشمل عدد كبير من الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينية بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئى ولكن تفتقد وجود الرابطة الهيدروجينية :

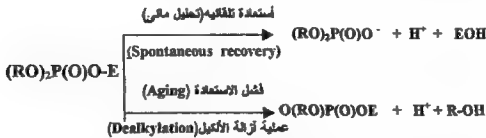


## الإستعادة التلقائية والإستعادة بالمنشطات (Spontaneous recovery & Activators regeneration)

إن قوة التنشيط و بالتالى سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية تعتمد على ثبات المعقد الوسطي (Acyl enzyme intermediate: inter mediated complex) ومعدل تكوينه مع الأحيـذ فى الإعتبار أن جزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلتها المكربمة و التى تعتمد كليهما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات وعلى نوع الأنزيم .

لفترة نصف حياة الأنزيم المفسفر ( داي ميثيل فوسفوريك كولين استيريز ) بكرات الدم الحمراء للفلران ٢ ساعة و بالأزرق ٧٢ ساعة  
ولفترة نصف حياة الأنزيم المفسفر ( داي إيثيل فوسفوريك كولين استيريز ) بكرات الدم الحمراء للفلران ٥ ساعة وبسبب الإنسان ٣٠ يوم  
ولفترة نصف حياة الأنزيم مولو أو داي كلور إيثيل فوسفوريك بيوتريك كولين استيريز بسبب الفلران ٢٠ دقيقة و بسبب الإنسان ٣٠ يوم

وتعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأيـن ( pK ) هـى ٦,٩ و ٩,٨ كما يتضح فيما يلى :



وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذى يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئى فى تفاعلين محتملين :

- أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى ( تفاعل تحلل مائي )
- ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفشل الإنزيم فسي إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدى مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين .  
ويتوقف معدل الفشل في الاستعادة على :
- أ- نوعي مجاميع الألكيل
- ب- نوع الإنزيم فتبلغ في حاله مركب : داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤,٦ ساعة وفي حالة مركب : داي إيثيل فوسفوريل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة
- ج- يزيد نسبة معدل الفشل بزيادة مستوى أس أيون الهيدروجين ( p H ) المتحكم في المجاميع المتأينه ذات قيم التاين ( pK ) ٦,٤
- د- يزيد معدل الفشل بزيادة درجة الحرارة فبارتفاعها من ٣ م° - ٢٥ م° يزداد معدل التاين عشرة مرات .

## الباب الثالث عشر

التنشيط و إستعادة نشاط الأنزيم

بالمنشطات



## التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات

### ( Reactivation & Reactivators)

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسر أو المكرب لنشاطه مرة أخرى بدون منشطات في وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation) constant بطيء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة من جزيئى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والإنزيم نفسه :  
ففى حالة أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بكرات دم الأرتاب / ٣٧ م فإن مركب :

- داي ميثيل فوسفات يترك الإنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : ٨٠ دقيقة )
- فى حين حالة داي إيثيل فوسفات يترك الإنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : ٥٠٠ دقيقة )
- داي أيسو بروبيل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبط له
- داي ميثيل فوسفات فترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

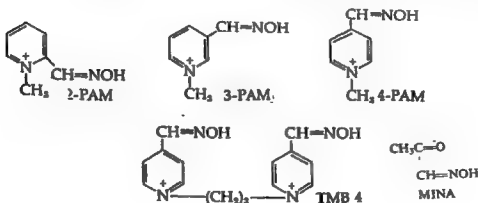
بإستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطوة إزالة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل ( $K_3$ ) خارج الجسم وهى ذات طبيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز  $10^{-3}$  -  $10^{-4}$  مول وهو ما يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفسفرة ( $K_3$ ) صغيرة جداً فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيداً أما إذا كان المثبط قوى (مباشر) ونو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوسفورية العضوية وقله من السموم الكرياماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى  $10^{-6}$  -  $10^{-4}$  فإن التفاعل يصبح غير عكسى

(Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسي (Non competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التي يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة ( $K_1$ ) طويلة وخلالها يتمكن جزيئي الإنزيم من تثبيت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعا مما يؤدي لحدوث قتل (Aging) في إستعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزيئي المركب السام عالق بسطح جزيئي الإنزيم . والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكليوفيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسي على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الهيدروجين بالمركز النيوكليوفيلي (O) وكلما كان جزيئي المنشط في صورة مجموعة أمونيوم رباعية تتصل بالمركز الأتيوني كلما كان أفضل في القيام بوظيفته :



وتعتمد فاعلية جزيئي المنشط على :

- أ- نوع المنشط فجزيئي المنشط (2-Paralidoxime : 2- PAM) أقوى ٣٠٠٠٠٠ مرة قدر جزيئي المنشط (3-Paralidoxime : 3- PAM) وتبلغ قوة الأخيره ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4- PAM)





كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة كسدر (2-PAM) مع الإنزيم المفسر داي إيثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن .  
كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين في مركب (2-PAM): فتؤدي لعدة مآكنات هي :

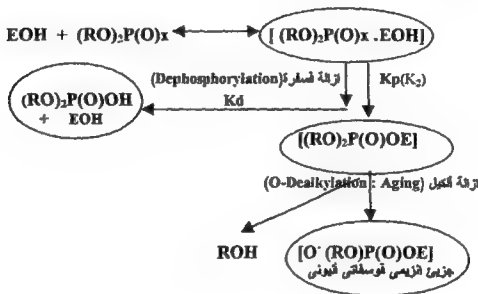
- |  |   |
|--|---|
| ٢-باراليدو أكسيم أيوديد (2-Paralidoxime iodide 2- PAM iodide)  | ٢-باراليدو أكسيم كلوريد (2-Paralidoxime chloride 2- PAM chloride) |
| ٢-باراليدو أكسيم سلفون (2-Paralidoxime sulfone 2- PAM sulfone) | داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime :DAM)                     |
| مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitroze Acetone :MNA)                 |   |

ب- نوع المركب المثبط : فجزئى مركب داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.Ch.E.) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطه .

وتتنافس هذه المنشطات أولاً مع جزيئات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتتمتع بذلك إستمرارية زيادة نسبة جزيئاته من الارتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزيئاته على الارتباط بجزيئات السم العالقة والمثبته على سطح الإنزيم محاولة تحرير وتخليص جزيئى الإنزيم منها عن طريق قوة النيوكليوفيلية لها بذرة الأكسجين المتصلة بالنيتروجين و بالتالى يحتوى جزيئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقل من دقيقة . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠<sup>-٥</sup> مول يؤدي الزائد عن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .

وعدم شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحدوث فشل ( Aging ) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطه وهو ما يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هسكتين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزيئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض

السرير بالمركز الإستراتي بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثا  
يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرير المفسر بجزيئي  
المم تزال منه مجموعة ألكيل أو تمثل ويكون الجزيئي الفوسفاتي الأنيوني  
النتائج ، شكل رقم (١٣-١) غير حساس للمنشط النيوكليوفيلي أى يتحول  
لصورة خاملة بالنسبة لجزيئي المنشط لا تسترجع (Not recovered) .



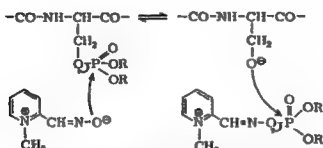
شكل رقم (١٣-١) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتي الأنيوني الغير حساس  
للمنشط

حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة ( $k_2$ ) أى ثابت التنشيط على:

- الأكزيم
- المنشط

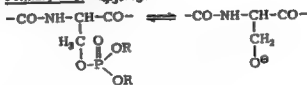
وليس على المجموعة المتاركة حيث تزال قبل هذه الخطوة : أى  
الخطوة ذات الثابت ( $K_2$ ) وعليه فإن :

ثابت معدل التنشيط  $K_a / K_2 = (K_i)$   
 أى جهد التنشيط والمقاس بواسطته الثابت  $(k)$  يكون نتيجة الموائمة العاليه  
 و  $(K_p)$  و القسفرة .

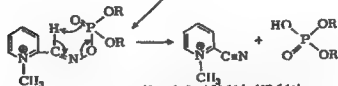


إعادة التنشيط والاسطة  
Reactivation and re-acylation by PAM

الخطوة الأولية: Primary step:



الخطوة الثانوية: Secondary step:

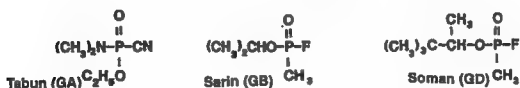


إعادة تنشيط كإزالة في موضع بيتا  
Reactivation as  $\beta$ -elimination

شكل رقم (١٣-٢): إعادة تنشيط الإترزيم بالهيدروكسيل أمين

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلي للمنشطات على ذرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الإنزيم من المثبط يتقدم التناثر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه فمعدل الفشل بجزئى السم الفوسفاتى يعتمد بالدرجة الأولى على :

- أ- مجموعات الألكيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات  
ب- نوع الإنزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعطى فشل ثابت (Instant aging) لإنزيم الأسيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالمارين (Pinacolyl m. phosphoryl fluoride : Sarine) ففترة نصف حياة فشله هي ٢,٣ دقيقة / ٣٧ م



وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقاريات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

- أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأسيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) كالأكروبيين لاستعادة نشاط الإنزيم .  
ب- إستعادة نشاط وفعالية الإنزيم بواسطة (2-PAM) ( ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيلية فى حين المواد المنشطة و الأكروبيين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تنفذ وبدرجة ضعيفة جداً لدرجة إهمالها بالحشرات)  
فحقن الأكروبيين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد (الحر) على المواقع النشطة بالمستقبل ( فيقاتها حرة بدون تحلل إنزيمى لتثبيط الإنزيم فتؤدى لإثارة عالية ، حيث وجودها يؤدى لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونية موصله (Ion conducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأكروبيين الفعل المثبى للأسيتيل كولين و

يعوض إنفراد مستويات أخرى من الأسيتيل كولين نتيجة تثبيط الإنزيم ( يلاحظ انه عند الحق بالأتروبيين يكون مستقبل الأتروبيين معقد ولا يفتح) شكل رقم (١٣-٣)

وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- مستقبل أسيتيل كولين نيكوتيني : يوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع العضلات الهيكلية

ب - مستقبل أسيتيل كولين مسكريني : ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للأتروبيين ميل عالي نحو هذا المستقبل فيسيطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التجميع والبول وضيق الحنقة و ربما تأثيرات مركزيه بالجهاز التنفسي والمخ والمتضمنة تنش عضلى بالعضلات الهيكلية وشلل .

و الأتروبيين ( ذره نيتروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ و بالتالى فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينه ، أما عند أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن ٩٨,٨ % أى يكون معظمه متأين عند أس تركيز أيون هيدروجين فسيولوجي حيث تتفقد الصورة المتأينه ببطيء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم تغير الأتزان وتعطى صورة غير متأينه أكثر وفي نهاية الأثرات سينساوى تركيزه بالدم مع تركيزه بالمخ وهو ما يجعل الأتروبيين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبى المركزى و الطرفى .

ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المستقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركب أيونى يعكس الأتروبيين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكون الأتروبيين يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينية فإن استخدامهما معا لعلاج التسمم يكون أفضل عما لو أستخدم أيهما بمفرده أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولوني (Cholinolytic) :تسدد المستقبلات الكولونية فى

الطرف البعد شبكى فتخلق حاجز لقعل السم عليها فتمنع تراكم الأسيتيل  
كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

## الباب الرابع عشر

تمثيل السموم الفوسفورية العضوية





## تمثيل السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية (Metabolism Of Organophosphorus Poisons & Pollutants)

يوجد فرق كبير بين الجهاز العصبي المركزي: (Central Nervous System) CNS والأنسجة المحيطة (Peripheral tissues) في آليات هدم السموم (Detoxification) فهي غاية في الصعوبة بالمخ حيث الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) والآليات الأكثر وقاية وحماية .

ومهما كان التخليق والإثييار للعديد من الجزيئات الداخلية المنشأ (Endogenous) يعتمد على أنظمة إنزيمية خاصة فمن المحتمل أن تكون هذه الأنظمة أيضا تستخدم بعض جزيئات هذه السموم كمواد تفاعل كاذبة (Pseudo substrates) فعلى سبيل المثال مركب : ٧ و ٥-تراى هيدروكسي فينيل آلاتين ترال منه مجموعة الكربوكسيل بنفس الإنزيم الذي يزيل مجموعة الكربوكسيل من مركب : ٣، ٤-داى هيدروكسي فينيل آلاتين والنتائج عنها الموصل العصبي (Neuro transmitter) وهو الدوبامين (Dopamine) ثم يمثل المركب المتكون الى ٦-هيدروكسي دوبامين وهو سم خلوى عصبى (Neuro cytotoxine) .

وآليه إنتقال الأحماض الأمينية سوف نتقل أيضا المركب ٧ و ٥- تراى هيدروكسي فينيل آلاتين الى المخ وهو يوضح التمثال التركيبى المماكنى بين المواد الدخالية فى التفاعل والمفترضه (Putative) للسموم بالجهاز العصبى المركزى .

فكلا من المسائل الدورانى الدم ومسائل النخاع الشوكى ربما يطرح بعض السموم وهو ما سيوضح فيما بعد . كما أن السيبتوكروم ب - ٤٥٠ بالمخ يلعب دورة و الذى يخدم فى عمليات الأكسدة و التى تلعب بالتالى دورها فى عمليات التخليق بالأكرينالات أو فى إزاله السمية كما بالكبد (Toxicity elimination) ولكن تعد آليسه نشاطا كآلييه وقائيه (Protective mechanism) محدودة .

سبق وتعرضنا للتفاعلات الأولية والثانوية (تفاعلات التمثيل) لهدم جزيئات السموم المختلفة بالجسم وإشتقاقها لصورة يسهل إخراجها أو

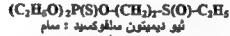


### ١-١- إزالة الكبريت (Desulfuration) :

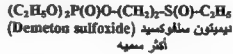
وتحدث عملية إزالة الكبريت جزئياً المسمم الفوسفوثيوني (Phospho thionic) وبملازمة نظام الميكروسومات الكبدية و التي تحتاج الى المرافق الانزيمي نيكوتين ادينين داي نيوكليوتيد فوسفات المختزل (NADPH) بوسط التفاعل علاوة على أيونات الماغنسيوم والنيكوتيناميد لوقف تفاعل التحليل المائي ( كذلك تقوم ميكروسومات الحشرات بنفس التفاعل ) إلى مركب الفوسفوثيول (Phosphothiotic) الأكثر سمية ويؤدي تحول الباراثيون والمثيل باراثيون والمالاتيون والديميتون من الصورة : ثيونس إلى الصورة ثيولس لزيادته جهد مناهضة الانزيم في حدود ١٠٠٠٠ مره.



ثيولديميتون (Demeton) : سم



إزالة الكبريت (Desulfuration)



حيث تبلغ سمية المركب الناتج ( ديميتون سلفوكسيد ) ٦ أمثال سمية المركب الأصلي وهذا ما يحدث مع معظم أفراد السموم الفوسفورية العضوية عند تحولها من الصورة ثيونس (Thiono) الأقل سمية والأكثر ثباتاً كيميائياً إلى الصورة ثيولس الأكثر سمية ومناهضة لانزيم الأستيل كولين استيريز والأقل ثباتاً لسهولة منالها بالتحليل المائي هذا باستثناء مركب واحد فقط تتخفّض مناهضه للانزيم عند تحولة من الثيونس إلى الثيولس وهو داي ميثوكسي فوسفينو ثيول إيمينو داي ثيولين :



2-(Dimethoxyphosphinothioylimino)-1,3-dithiolane

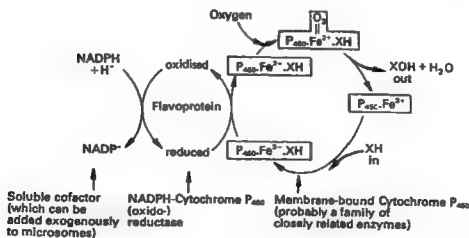
داي ميثوكسي فوسفينو ثيول إيمينو داي ثيولين

ويلاحظ أيضا في نفس الوقت أن تحول المركب من الصورة ثيولو الى الصورة ثيونو تزداد السمية وأيضا تزداد القطبية و التي تعد صفه قيمة بالنسبه للكائن المتعرض لها فزيادة القطبية تعنى سهوله وسرعة إخراج متبقيات المركب من الجسم (Elimination) .

كذلك فقد ثبت تحول مركب داي ميثويت (Dimethoate) من خلال عملية إزالة الكبريت علاوة على حدوث أكسدة فسي السلسلة الجانبية لـ وتحولة لحمض داي ميثو أكسون :



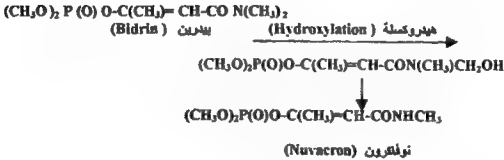
و الشكل التالي رقم (١٤-١) يوضح آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة :



شكل رقم (١٤-١): آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة

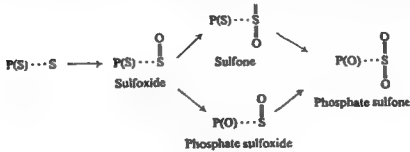
### ١-٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation):

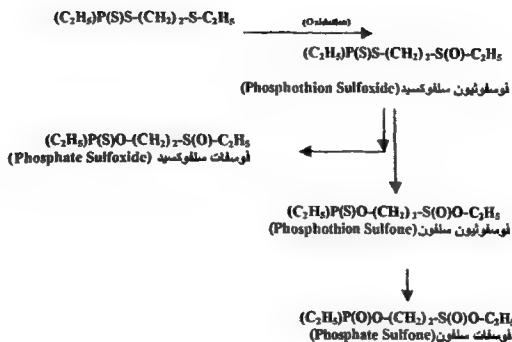
حيث تحدث عملية الهيدروكسلة لإحدى مجاميع الميثيل خاصة مع مجموعة السموم التابعة لمجموعة الفوسفو أميدان قترال مجموعة أو مجموعتي الميثيل المعلقة على ذرة النتروجين تتدرجيا بتحويلها لمجموعة كحولية أولا ثم تزال كلية كما يحدث مع مركب البيرين (Bidrin) و مركب الداي ميثويت .



### ١-٣- أكسدة الثيو إثير : (Thioester Oxidation)

تؤدي أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Side chain) بجزيئات السموم و الملوثات البيئية وتحولها للمشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) إلى إعطاء مشتقات أكثر سمية وأقل ثبات من المركب الأصلي .  
 ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتحول للمشتق التأكسدي الثاني سلفون (Sulfone) الأكثر سمية : الأكثر فاعلية بيولوجية أى أكثر مناهضة للأنزيم والأقل ثبات عما سبق حيث تؤدي زيادة درجة الأكسدة إلى زيادة درجة قطبية هذه الجزيئات وسهولة منالها بعمليات التحلل المائي .  
 والعملية السابقة تحدث مع مركبات الثيميت (Thimet) والداي سيستون (Disystone) والميسيتوكس (Systox) والثيوميتون (Thiometon) والنيماكور (Nemacur) والتيراكور (Terracur) :





#### ١-٤- إزالة الأمين (Deamination) :

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بعملية إزالة مجموعة الأمين من جزيئات المركبات الكيميائية و الملوثات والسموم البيئية والعقاقير الطبية :







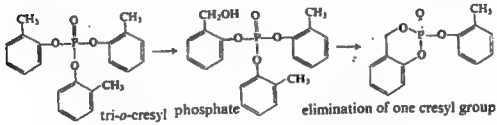
جدول رقم (١٤-١): تأثير الاستبدالات على ذرة النتروجين بمركب البدرين  
(Bidrin)

$\text{PI}_{50}$ للذباب	$\text{LD}_{50}$ مطاب مغزلي	$\text{PI}_{50}$ بلازما الدم	$\text{LD}_{50}$ للغزلان الصغيرة	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CO}-\text{R}$
٧,٢	٤٨	٦,٨	١٤	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
٧,٠	١٤	٦,٥	١٨	$\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$
٦,٨	٦	٦,٥	٨	$\text{NHCH}_3$
٦,٩	٣٠	٥,٩	١٢	$\text{NHCH}_2\text{OH}$
٦,٥	١	٥,٦	٣	$\text{NH}_2$



#### ٦-١-الميكلة: التحول للصورة الحلقية (Cy elization):

لوحظت حدوث هذه العملية بصفة خاصة في الفئران مكاملة وليست في التجهيزات الكبدية حيث لوحظ أن شرائح تجهيزات الكبد لا تريد جهد مناهضة الأنزيم كمركب (TOCP) لتحوله لشكل حلقى و كذلك تحول مركب ميثيل داي أورثو توتيل فوسفات (methyl - di - o - tolyl phosphate) إلى (methyl saligenin) (cyclic phosphate)



#### ٧-١-أكسدة السلسلة الجانبية (Side Chain Oxidation) :

وهو ما يحدث في السلسلة الجانبية للهكسوباربيتال (Hexo barbital) حيث تتأكسد السلسلة الجانبية .

## ٢- التمثيل الهضمي (Degradative metabolism):

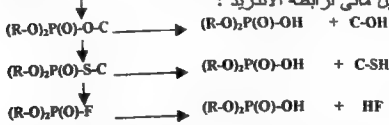
حيث يحدث الإتهيار أو التمثيل الهضمي أساسا عن طريق عملية التحليل المائي (Hydrolysis) والتي تترك مجموعة أمينية متصلة أو لها القدرة على الاتصال (Approaching) بالفوسفور ويلاحظ أن نشاط الهضم لهذه المجموعة في الكبد أكبر من الكلى أكبر من الطحال أكبر من الدم .  
ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة (Pretreated) بمركب الفينوباربيتال (Phenobarbital) للفئران العادية أدت الى خفض درجة السمية حيث تقوم مادة الفينوباربيتال بتثبيته أنزيمات التمثيل الهضمي لهذه المركبات مباشرة في نفس الوقت تسهل وتسرع خروجها من الجسم (Elimination) وهو يتضح من الجدول التالي رقم (١٤-٢) :

جدول رقم (١٤-٢) : سمية بعض المركبات الفوسفورية العضوية للفئران  
والفئران السابق معاملتها بالفينوباربيتال ( ٥٠ ملج /كج )  
ولمدة خمسة أيام

المركب	الفئران المعاملة مسبقا بالفينوباربيتال	نسبة الجرعة القاتلة للنصف في الفئران المعاملة مسبقا / كوانترول
بارثيون	٧,٣	٢,٩
ميكل بارثيون	٨,٠	١,١
EPN	٧٥,٠	١٠,٣
سيسوتوكس	٥,٨	٤,١
داي سيمستون	١٧	٨,١
جوانثيون	١١,٤	١,٣
دلتايف	١١٨,٤	٦,٩
فوسفريين	٢,٤	٢,٠
أيشون	٣٠٢,٦	١١,٧
قراي ثيون	٦٦,٥	٦,٦
أوميا	١٤,٥	٠,٥
كوران	١٣,٨	١,٨
مالا ثيون	٩٤٩,٩	١,٥
رونيل	٣٠٣٤,٨	١,١

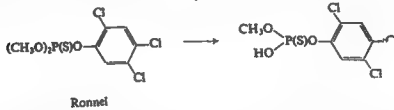
## ٢-١- إنزيمات الفوسفاتيز : Phosphatase:

وهي مجموعة من الإنزيمات تحلل إستر الفوسفور بكسر رابطة الإستر بعملية تحليل مائي لرابطة الأندريد :



• أو قد تعمل على إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين من خلال عملية تحليل مائي وتسمى بإنزيمات (Dealkylating phosphatase:

Demethylase)

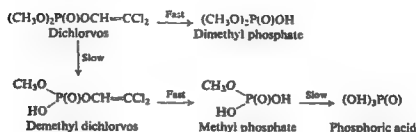


وتسهل عملية إزالة الميثيل من على ذرة الأكسجين إلى طرح المركب خارج الجسم كما يحدث في مركب الرونل عندما يتحول لديميثيل رونل يخرج مع بول الفئران ، والجدول التالي رقم (١٤-٣) يوضح النسبة المئوية للتحليل المائي بإنزيمات الفوسفاتيز بكبد الفئران ،

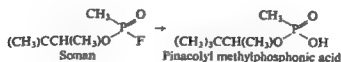
جدول رقم (١٤-٣): التحليل المائي بإنزيم الفوسفاتيز بالفئران وثاقبة سوق الأرز

ثاقبة سوق الأرز			كبد الفئران			المركب
الطبقة الطافية	ميكروسومات	ميتركوت ندريا	الطبقة الطافية	ميكروسومات	الميتركوت ندريا	
١٧	٢٢	٢٣	٨٤	١٧	٤٢	ميثيل باراثيون
-	-	-	٩٠	٨	٢٠	إيثيل باراثيون
١٩	١٠	٩	٨٠	٨	٤٤	سوميثيون
-	-	-	١٩	٣	١١	إيثيل سوميثيون

وكذلك تحدث عملية إزالة لمجموعة الميثيل بإنزيمات ديميثيل فوسفاتيز  
لمركب التراي كلورفون كما بالمعادلة التالية ويتحول لمركب داي كلورفوس  
بعد حدوث عملية إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيني (Rearrangement) فسي  
حين يتحلل في وسط مائي إلى داي ميثيل فوسفوريك



كذلك يتحول غاز الأعصاب سومان (Soman) بأنسجة الفئران بإنزيم  
الفلورو فوسفاتيز للمشتق التالي :

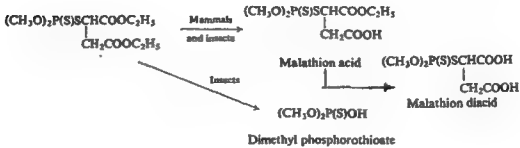


كذلك لوحظ تحول مركب الميفينوس (mevinphos) إلى المشتق داي  
ميثيل فوسفات :



## ٢-٢-٢- إنزيم الكربوكسيليز (Carboxylase) :

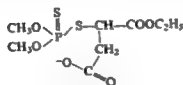
تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بهدم (Degradation) جزيئات المسموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة كربوكسى إستر (Carboxy ester) حيث يكون هو مسار هدمها الرئيسى و الأساسى .  
ويلعب هذا الإنزيم دور أساسى حيث يهدم حوالى ٣٧% من المالاثيون فى الفئران (التدييات) وكذلك الحشرات وهنا يتقاسم معه الأهمية إنزيم الفوسفاتيز ، فبعد ٣٠ دقيقة يهدم ٥٧% منه بالصرصار الأمريكى ، ٤٦% فى الصرصار الألمانى ، ٣٦% فى الذباب المنزلى ولقد وجد فى بول التدييات ٦٣% من المالاثيون فى صورة مالاثيون مونو أسد (malathion mono acid) و ١٧% مالاثيون داي أسد (malathion di acid) فى بول البقر بينما كان ١٢% و ٤٨% على الترتيب فى الفئران بينما كان ٤٠% ، ٢١% فى الكلاب على الترتيب .



وتتضح فاعلية هذا الإنزيم كثيرا فى أتمسجة الكبد و الكلى و الطحال و السيرم و الرئتين و الأمعاء الدقيقة و العضلات و مخ التدييات ، وهناك تفاوت فى قوة الفاعلية ولكنها لا تزداد عن عشرة أمثال ( فالفاعلية بسيرم الفئران = ١٠ أمثال الكلاب ) ، وكذلك يختلف معدل تحول المالاثيون إلى مالاكسون

بمخ الفئران الصغيرة ولكنه لا يحلل المالاكسون كذلك فمعي الحشرات نشطة في تحليل ولكن ليس المالاكسون . كما يلاحظ أن فاعلية الأنسجة الكبدية بالفئران الصغيرة من حيث تحليلها لمركب المالاثيون كانت أكثر من الكلى و التي بدورها كانت أعلى من الرنة و الأخيرة أعلى من المخ والتي بدورها أعى من الدم .

وتنتهى فاعلية المالاثيون بمجرد تكوين المالاثيون مونو أسد ( بمجرد كسر رابطة الكربوكسيل بالكربوكسيليز فيكون الأثيون الحلقى ذو الفاعلية البيولوجية المنخفضة ) فقير في مناهضة الأتيزم )



Malathion  $\beta$ -monoacid

والجدول الثانى رقم (١٤-٤) يوضح أيضا الفعل المضاد لتأثير معاملة مسبقة على مستوى النشاط الإنزيمى للكربوكسيليز الكبدى .

جدول رقم (١٤-٤) : تثبيط إنزيم الكربوكسيل استيريز الكبدى وجهد تثبيط إنزيم الكولين استيريز بواسطة مركب المالاثيون للفئران السابق معاملتها بمركب TOCP (عند ١٦-١٨ ساعة )

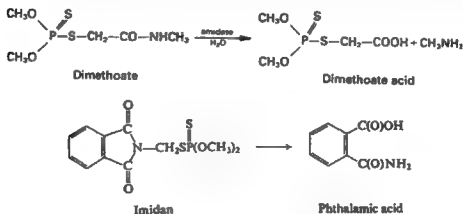
% تثبيط إنزيم الكربوكسيليز		درجة تثبيط جهد إنزيم الكولين استيريز	جرعة المالاثيون لتثبيط ٥٠% من نشاط الكولين استيريز (مللج/كج)	جرعة المعاملة المسبقة بمركب TOCP (مللج/كج)
مالاثيون	Triacetin			
-	-	-	١٢٥٠	كونترول
٢٢	٢١	١,٩	٦٦٠	جرعة ٥ مللج/كج
٤٧	٤٥	٥,٤	٢٣٠	جرعة ١٠ مللج/كج
٥٩	٦٠	٨,٦	١٤٥	جرعة ١٥ مللج/كج
٦٧	٧٥	١٦,٤	٧٦	جرعة ٢٠ مللج/كج

## ٢-٣- الأميديز :كاربوكسي أميديز (Amidases :Carboxy amidases)

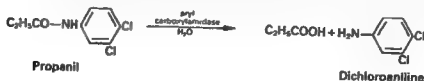
تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بكسر رابطة الأמיד بمجموعة الكاربوكسي أميد . وتبلغ نسبة وجود هذه المجموعة من الإنزيمات بالفيران الصغيرة إلى نمية إنزيمات الفوسفاتيز (١:١) في حين تبلغ (٢:١) في خمس أنواع حشرية تمت دراستها .

وتتم عملية التحليل بالأميديز داخل وخارج الجسم حيث يتم التفاعل على مرحلتين :

- خطوة التحليل المائي و تتم من خلال كسر رابطة الأמיד بتحليلها مائيا في وجود إنزيم الأميديز
  - إزالة الفوسفور الحامل للنيتروجين بألية غير معلومة .
- فعلى سبيل المثال تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات في الثدييات و الحشرات بكسر رابطة الأמיד في مركبات الدايمثويت (Dimethoate) و الإيميدان (Imidan) و تكون نتيجة عملية الكسر و التحليل المائي هي حمض الدايمثوتيك (Dimethoatic acid) و حمض الفثالاميك (Phthalamic acid)

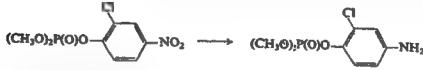


أما مجموعة إنزيمات أريل كاربوكسي أميديز فتقوم بكسر رابطة الأמיד في مركب البروبانيل (مبيد حشائش) و تحويل المركب إلى داي كلورو أنيلين:



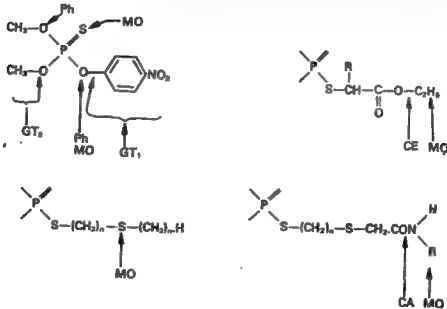
## ٢-٤- الإجهار الإختزالى (Reductive degradation) :

تفاعلات الإجهار هى فى العادة ناتجة من نقص حاد فى الشحنة الموجبة بذرة الفوسفور بنواة جزيئ المركب . والآلية العامة الشائعة هى التحليل المائى وإنتاج أنيون (Anion) و من أمثلتها إختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمين وهو ما يحدث فى عصير المعدة المجتررة (Rumen Juice) كالبقر فعقب ٦ ساعات من التعاطي بالقلم لمركب الباراثيون (Parathion) بلغت نسبة الأمينو باراثيون ناتج التحول (Amino parathion) ٥٣% فى عصارة المعدة ، ٤١ % فى البول وكميات ضئيلة للغاية فى اللن (٧%) وبالدّم (١%)



American Cyanamid 4138

و يوضح الشكل التالى الإنزيمات المختلفة و التى تهاجم جزيئ السموم و الملوثات البيئية القوسفورية العضوية المختلفة





## الباب الخامس عشر

السموم الكرباماتية العضوية  
وطريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها



**السموم الكرباماتية العضوية**  
**طريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :**  
**Carbamates Poisons & Pollutants and Nervous System Response**

تمثل مجموعة السموم الكرباماتية مجموعة كبيرة من المركبات السامة والتي تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكارباميك أو حمض الداي ثيوكارباميك و الذي يماثل في تركيبه الأحماض الأمينية عموما ، فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعا لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وقفا لنوعية الحمض المشتقة منه و التي تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء في المليون على الفران (مركب الديكارب ) إلى ٧٠٠ جزء في المليون للفران عن طريق التعاطي بالفم ( Oral administration ) كما في مركب كارباريل.

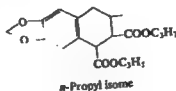
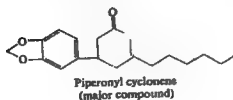
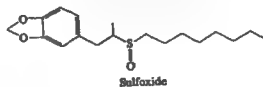
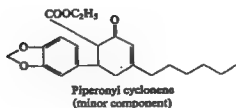
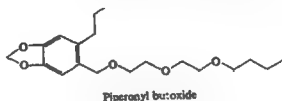
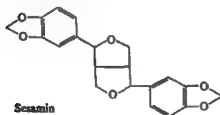
R-S-CS-NH <sub>2</sub>	R-O-CS-NH <sub>2</sub>	R-O-CO-NH <sub>2</sub>
مشتقات حمض الداي ثيوكارباميك	مشتقات حمض الثيوكارباميك	مشتقات حمض الكرباميك
Dithio carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه .

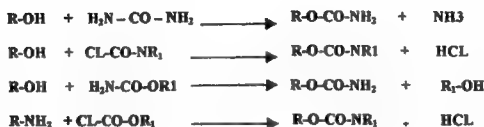
وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرض للتحلل المائي في الوسط القلوي و الحامضي لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحي بسهولة (Elimination) فتحللها المائي يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الإرتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية في الماء تفوق بذلك مجموعتي السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورية و الفوسفورية (Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتراوح بين ٤٠ ٣٧٠٠ جزء في المليون في نفس الوقت تتميز أفراد عائلتها الثلاث

بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائي خاصة بارتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالاستبدال خاصة على ذرة النتروجين وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنتزيم الأسيتيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبي خاصة بأماكن الإتصال الكولينية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط في عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة في حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة في تثبيث نفسها جيدا . كما تتميز أفرادها بعدم تجمعها أو تراكمها حيويًا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bieaccumulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة .






وتتدهار أفراد هذه المجموعة حيويًا من خلال عمليات تحليل مائي إنزيمية بإنزيمات الاستيريزات (Esterases) والتي تهاجم أكسجين الإستر في حين تهاجم إنزيمات الأميداز (Amidases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسجيناز (Mono oxygenase) رابطة (R-O) وتنشط هذه المجموعة من السموم في وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين (Sesamine) ، ن - بروبيل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات (Sulfoxides) .



ويتضح لنا من خلال النظر لطرق تخليقها و التي تتلخص فى تفاعلات  
 الإضافة و التي تبدأ بالكحول المقابل ثم مصدر لحمض الكبريتاميك و ذلك  
 لتعذر الحصول عليه بمفرده سهولة إتھيارها وتفاوت درجة سميتها العصبية  
 سواء تم تعاطيها عن طريق الفم أو الجلد حيث يعد الدخول عن طريق الفم  
 مؤثر قوي من حيث درجة السمية عن مسار الجلد وهو ما يتضح من الجدول  
 رقم (١٥-١) :



جدول رقم (١٥-١) : مدى الجرعات الحادة عن طريق التعاطي بالقم و  
الجلد لأفراد من مجموعة السموم الكارباماتية العضوية

الجرعة القاتلة للنصف المليون (ملغم/كغم)		المركب وتركيبه
عن طريق الجلد	عن طريق الفم	
٢٤٠٠<	٨٢	<p>بايجون : بروكسر (Paygon : Propoxur)</p> <chem>CCOC(=O)Nc1ccccc1</chem>  Bayer 39007
٤٠٠<	٨٥٠	<p>كارباريل (Carbaryl)</p> <chem>CCOC(=O)Nc1ccc2ccccc2c1</chem>  Carbaryl (Sevin)
٠٠٠	١٥٠	<p>أوبام (Obam)</p> <chem>CN(C)C(=O)Oc1ccc2ccccc2c1</chem> 
٢٠٠٠<	١٠٠	<p>تيميك : ألدكارب (Temik : Aldicarb)</p> <chem>CC(C)(S)C(=N)OC(=O)Nc1ccc2ccccc2c1</chem> 
٣	٠,٨	<p>زكتران (Zectran)</p> <chem>CC(C)(S)C(=N)OC(=O)Nc1ccc2ccccc2c1</chem>  Zectran
-١٥٠٠ ٢٥٠٠	٣٧	

## ١- أفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (أريل) كرباميك :

N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives

وهي مجموعة من الأفراد ذات سمية عصبية لامتصاص عالية (High Contact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدي لذا فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية 1 (Category of toxicity : Class I) فالجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكاربازيل : سيفن والتي تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم (LD<sub>50</sub>) هي ٢٩٧ ملج / كج من وزن الجسم .  
وترتبط فاعليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفكريات واللافكريات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائي الناقل : أستيل كولين (Chemical mediator transmitter Acetyl Choline) مما ينفك الجهاز العصبي (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتراكيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكوف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك فعل طفري (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدي لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine)  
ويلاحظ أن تأثيرها السام يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيريز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلها يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .  
ونظرا لشدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها بإشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثل كاربامات وذلك بإستبدال إحدى ذرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهي ذات سمية منخفضة للتثبيبات والإنسان وسمية عالية جدا لللافكريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة

مفصليات الأرجل وعلى وجه الخصوص الحشرات ، وبإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية تنخفض فاعليتها كمبيدات آفات .



كذلك تم اشتقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو ذرتي الهيدروجين المعلقة بذرة النستروجين بمجاميع أخرى فعالة ( مثل الألكيل أو الأريل أو ثيو داي الكيل أو أمينو ثيو أو ن - سلفونيك ) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالثدييات والحشرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٥-٢)

وبلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كوليني (Cholinergic effect) كالانترين (Eserine) والذي يثبط الأستيل كولين ، بينما معظم الكربامات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم ( In - vitro & In-vivo ) . وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبات الكرباماتية الغير متأيّنة (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير مامة للذباب ( بارا نثيروفينيل أيزوبروبيل كاربامات) والمركبات المامة للذباب كانت فقيرة في مناهضتها للإنزيم ( داي ميثيل كارباميك فلوريد ) .

وربما ترجع عدم سميتها الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها السريع بالجسم أما السموم الفقيرة في مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيم في الذباب أكثر منها في حشرة النار (Electric eel)

والتعرض لتركيزات عالية منها يؤدي لتكوين نيستروزامين المسرطن Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمع حيويًا (Not- Bioaccumulated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلبن الأمهات الثديية .

كذلك فلدرجة ذوبانها في الماء والتي تفوق مثيلتها أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والككلوروتية العضوية وتتراوح بين ٤٠-٣٧٠٠ مللج/لتر ماء ( جزء في المليون ) وهو ما يؤثر على سلوكها البيئي .



جدول رقم (١٥-٢): السمية المنخفضة لبعض أفراد الكاربامات على الثدييات والحشرات

المركب	الجرعة القاتلة للنصف (سطحيا)	الذباب	نحل العسل	الصرصار الالمانى
الجرعة القاتلة للنصف للفران (LD <sub>50</sub> )				
ميثيل كارباميت:				
أورثو أيزوبريل فينيل	٥٠٠	٩٥	٢,٨	١٣٠<
أورثو برويكسى فينيل	٢٥٠	٢٦	٠,٨	١١
ميثا أيزوبرويل فينيل	١٦	٩٠	١,٠	١٥
ميثا بيوتيل فينيل	٣٠	١٠٠	٠,٦	٥٢
نكتران	٦٠	٦٠	٠,٦	١٣٣<
ميزرول	١٠٠	٢٤	١,١	١٣٣<
كارباريل	٥٤٠	٥٠٠<	٢,٣	١٣٣<
داى ميثيل كارباميت :				
ديميتلان	١٥٠	٣,٢	-	-
ايزولان	١٣	٢٥	١٣	-
بيرولات	٩٠	٣,٢	١٣	-

و تسبب أفراد هذه العائلة ايضا (عائلة مشتقات حمض الكرياميك) عند وصولها للدم فعل سالب (Negative action) على نظام (Neuro humoral system) ونظام الإندوكرين : الغدد الصماء كما أن لها فعل مقبض سام على النمو الجنينى (Embryo toxic) كذلك فعل تشوهى (Mutagenic effect) ويقلل الفعل والفاطية البيولوجية للأفراد بإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية



وأفراد هذه العائلة ثابتة لقعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزين بالوسط المتعادل والحامضي وتتحلل بالوسط القلوى حيث تتفصل منها مجموعة الأريل وتتحول لقينولات وبتتابع التحول تصل فى النهاية الى ثنائى أكسيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلل مائيا بإنفصال باقى الحمض ( $R-CO-NHCH_3$ ) وتكوين فينولات حرة ولهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أكل ثبات وتحدث هيدروكسلة الحلقة وتقترن بالجلوثاثيون تمهيدا لطرحها خارج الجسم .

وتزدادسمية مثل هذه المواد بإضافة المواد المنشطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو الميسامكس أو السيسامين ، حيث تؤدي لزيادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

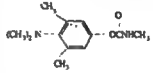
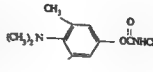
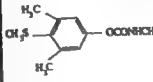
هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكارباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكارباماتية الطبيعية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

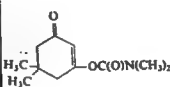
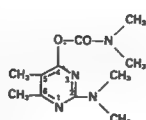
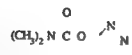
والسبب الممكن إقتراضه بدقة هو التقدم فى حالة الماكنات للفوسفات العضوية المتأينة ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأينة فكل الكاربامات الطبيعية متأينة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات .

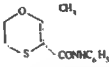

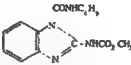
ولم يظهر إقتراض للأن بأن الكاربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلىن (Demyelination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكارباريل على نزع الميلىن .  
والجدول التالى رقم (١٥-٣) يعطى فكرة عن بعض أفراد السموم من هذه العائلة وصفاتها المحددة للسمية .

جدول رقم (١٥-٣) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض ن-ألكيل (أريل) كرباميك

الآثار المتوقّسي و التركيب	معايير السمية	التركيب و تركيبه الكيميائي
آثاره المتوقّسي طويل	سميته منخفضة للتكاثرات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالكم ٢٩٧ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدّي و مثبط غير عكسي للإزيم سميته المزمنة ضعيفة وله تأثير جهازي الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠١ الحد المسموح به بالبحوم الحمراء ٠.٢ و بالطين ٠.٠١ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ والخضرا ٠.٥ ١.٠ و الثمار المولج ٧ و البذور للذئبوت النمل ٠.١ يذوب في الماء بمعدل ٠.٠٠٤ % (٤ مللج/لتر) و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج سارا فونسل و ثابت بالوسط الحامضي	كاربازيل : سيفين : Carbaryl Sevin 1-naphthyl - N-methyl carbamate  <chem>CC(=O)Nc1ccc2ccccc12</chem>
آثاره المتوقّسي متوسط فترة نصف الحياة ٠.١ يوم /رسم ١٠ ديو جيني ١١ ديو جيني	سميته منخفضة للتكاثرات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالكم ١٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدّي و مثبط غير عكسي قوي للإزيم له سمية عالية على الحياة البرية و النمل الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠٢ الحد المسموح به بالبحوم الحمراء ٠.٠٥ و بالطين ٠.٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ و الخضرا الجذرية ٠.٥ و الثمار التفاحية ١.٣ و الثمار الحورية ١.٢ يذوب في الماء بمعدل ١-٢ جزء في المليون و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج سارا فونسل و ثابت بالوسط الحامضي و مقاوم بالوسط المتعادل	البروبكسر : البيجون : بوندن Propoxure : Baygon : Undon Iso-propyl phenyl methyl carbamate  <chem>CC(C)Oc1ccccc1C(=O)N</chem>
آثاره المتوقّسي متوسط	سميته منخفضة للتكاثرات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالكم — مللج/كج له تأثير لأمس ومعدّي و مثبط غير عكسي قوي له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النمل الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠١ الحد المسموح به بالبحوم ٠.٠٥ و بالطين ٠.٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ والخضرا ٠.١ و الثمار التفاحية ٠.١ و الثمار الحجرية ٠.١ بالحيوب الذئبوت و النمل ٠.١ يتحلل في الوسط القلوي	فوردان : كربوفوران : Furadan: Carbofuran  <chem>Cc1ccccc1C2=CC=CC=C2C(=O)N</chem>

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
<p>مكثا كاربامات : زكتران  <b>Meta carbamate : Zectrane</b></p>  	<p>سميته منخفضة للتحيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ٢٥٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومدى و مثبط عكسي للإيزيم وله تأثير جهزي  لحد المسموح بتناوله يوميا ADI  الحذ المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٠٥ و بالبن ٠.٠٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٠٥ و الخضراوات ٠.٠٠١ و الفواكه الحورية ٠.٠٠١ بالذرة الذينة و النفل ٠.٠٠١  يذوب في الماء بمعدل --- و يذوب في المذيبات العضوية  يتحلل في الوسط القلوي ومقاوم بالوسط شتعال  وعند إزالة مجموعة ميثيل يتكون المركب أمينو كرب : ميثاكيل ( Amino carb : metacil )  و سميته منخفضة للتحيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ٥٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومدى و مثبط عكسي للإيزيم له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النحل</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>
<p>ميثيو كاربامات : ميسورول  <b>Methio carbamate : Mercaptouron : Mesauro</b></p> 	<p>سميته منخفضة للتحيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ١٠٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومدى و مثبط عكسي لوي للإيزيم  له سمية عالية على الحياة البرية و النحل  الحذ المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠.٠٠١  الحذ المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٠٥ و بالبن ٠.٠٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٠٥ و الخضراوات ٠.٠٠٥ و الفواكه الحورية ٠.٠٠٣  يذوب في الماء بقلية في الماء و يذوب في المذيبات العضوية  يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>

التركيب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	أسماء المتبقي (التركيب)
<p>ديميتان : Dimetan</p> 	<p>سميته منخفضة للتحيات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بإقليم ١٥٠ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط عكسي للإيزيم له سمية على الحياة البرية و القتل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ١٠٠٠ الحد المسموح به ينوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون في الماء و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي وفي وجود الأكسجين في داي إيثيل أمين</p>	<p>أسماء المتبقي متوسط</p>
<p>بريمور : برميكلرب Primor : Primicarb</p> 	<p>سميته عالية للتحيات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بإقليم ١١ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط عكسي للإيزيم له سمية على الحياة البرية و القتل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٢ الحد المسموح به في الهواء منطقة عمل MACWZ ٠.٢ الحد المسموح به باللحم والبيض ٠.٠٠٥ وبالثلث والخضر الفروية ٠.٠٠٥ وبالورقية ٠.١ وبالثمار النفاذية ٠.١ وبالمواقع والفوق ٠.٠٥ ينوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>له أثر تراكمي ضئيل</p>
<p>إزولان : Isolane</p> 	<p>سميته عالية للتحيات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بإقليم ١١ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط عكسي قوي للإيزيم له سمية على الحياة البرية والطيور و القتل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٢٥ الحد المسموح به في الهواء منطقة عمل MACWZ ١٠ ينوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية</p>	

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	أثره المتبقّي و التراكمي
<p>أينتالكس : كاربوكسيم Vitavax : Carboxim</p> 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغ ٣٧٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومطوي ومبط عكسي للجزيم له سمية على الحياة البرية والنحل والمفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ١٧٦ جزء في المليون و يذوب في الماء يمتل ١٧٦ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقّي متوسط له أثر التراكمي</p>
<p>كاربين : باربان : كلورينات Carbyne : Barban : Chlorinate</p> 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغ ١٠٠٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومطوي ومبط عكسي وتغير ملهب للجلد له سمية على الحياة البرية والطيور والأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ١١٥ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي مابا لتأثرة بالحرارة والحرارة</p>	<p>أثره المتبقّي طويل</p>
<p>بنيوميل : بنات Benomyl : Benlate</p> 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغ ١٥٠٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومطوي ومبط عكسي قوي له سمية عالية على الحياة البرية والطيور والأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠١ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي مابا مكوئا كاربنديازيم Carbendazim</p>	<p>أثره المتبقّي طويل</p>

## ٢- أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك : (Thio carbamic acid derivatives)

مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية لمشتقات حمض الثيوكارباميك (S-CO-N) و تعمل كمسوم حشرية (Insecticides) ونيماتوديية (Nematicides) وحشائش (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشائش (Anti metabolism) علاوة على ارتباطها بالأحماض الأمينية فتتركبها وكما سبق تماثل التركيب العامة للأحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقفة بدورها على نوعية الحمض المشتقة منه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسالبية والكهروإيجابية للبروتين وأيضاً ارتباطها بالجلوكوز فتثبط النمو فتأثيرها يماثل تأثير الكوليسيسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرستيمية خاصة على انقسام الخلية (mitotic) حيث تتضرب عمليات الانقسام الخلوى وتزيد من عدد انقسامات الكروموسومات وبالتالي (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنمو وكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم اثبات البذور والبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالي .

كما أنها تحدث اضطراب وتثبط لعملية الفسفرة التأكسدية فتثبطها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفاعل الفسفرة التأكسدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئات الأدينوسين تراه فوسفات مما يؤدى لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفاعلات الميتابولزمية . القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحماض الريبونيوكلريك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

كما أن لها تأثير تثبیطى على عملية التمثيل الضوئى : تثبیط تفاعل هيل (Hill reaction) وتثبیط عملية التنفس . كما أن لها تأثير مثبط لتمثيل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايا التى تصل إليها وبدون تفريق لتماثل الكيمياء الحيوية لكل أنواع الخلايا حيث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفاذ والتخلخل وهو ما يستدعى معه التقطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تتخلخل عن طريق مسارين :

**مسار دهني : (Liquid route) :** وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الدهون فتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غير متأيئة محبة للدهون (Lipophilic) وهي في نفس الوقت كارهة للماء (Hydrophobic) أو في صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئي عالي أو أملاح لأحماض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز في صورة مركبات قابلة للإستحلاب في الماء ليسهل إختراقها للإنسجة ذات الطبيعة الليبوبروتينية .

**مسار مائي : (Aqueous route) :** وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايا الخشب .

ويؤدي ارتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابلة منها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطايرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطاير والذوبان في الماء ذات أهمية كبيرة في إمتصاصها .



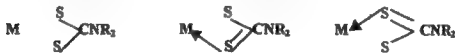
جدول رقم (١٥-٤) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض الثيو كارباميك

التركيب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الآثار المتبقية و التراكمي
<p>ثيميك : ثيو كارباميك Temik : Aldicarb 2-methyl-2-methylthio propalo vinox -N-carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{SC}-\text{CH}=\text{NOCNHCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>سميته عالية للتسميات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للتصنف للفران بالم ٩٧.٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي للإنزيم له سمية على الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يومياً ADI ٠.٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد وبزيادة درجة الأكسدة تدريجياً يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون الحد المسموح به في الدم والبروتين ٠.٠١ وبالفخار الورقية و الدرنية و الجذرية والبذور الزيتية و النمل ٠.٠٥ و الحبوب التجيلية ٠.٢ يذوب بقلية في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>تسرة المتبقية متوسط</p>
<p>ميثوميل : لاثيت Methomyl: Lannate S-methyl-N-carbamoyl oxy thio-carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{S}-\text{C}=\text{NOCNHCH}_3 \end{array}$	<p>سميته عالية للتسميات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للتصنف للفران بالم ١٧ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي للإنزيم له سمية على الحياة البرية والطيور والنحل والمفترسات الحد المسموح بتناوله يومياً ADI ٠.٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد وبزيادة درجة الأكسدة تدريجياً يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب بقلية في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي خاصة مع ارتفاع الحرارة و الضوء</p>	<p>تسرة المتبقية أصير</p>
<p>ألفاكس : ترياللات Avadex : Triallate S-(2,3,3-tri chloro allyl) di iso propyl thio carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}-\text{SCl}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	<p>سميته منخفضة للتسميات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للتصنف للفران بالم ١٣٠٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يومياً ADI هو ٠.٠٠٨ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجياً يتأكسد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٤٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>تسرة المتبقية متوسط</p>

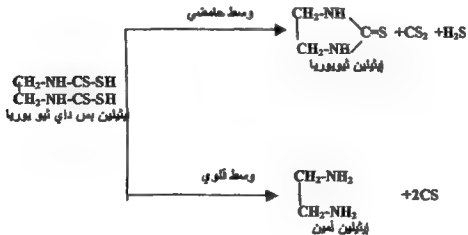
التركيب و تركيبه الكيميائي	معاييرسمية	الأثر المتبقى و التراكمي
<p>أوردام : مولينات Ordam : Molinate S-ethyl-N,N-hexa methylene thio carbamate</p>	<p>سميته متوسطة للتثبيات و ثوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ١٥٧ مللج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٢ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ ٠,٠٠٢٥ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة كترجيها يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بمعدل ٨٠٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>
<p>فيرنام: فيرنولات Vernam: Vernolate S-propyl di propyl -thio carbamate</p>	<p>سميته منخفضة للتثبيات و ثوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ١٢٠ مللج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة كترجيها يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بقله و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقى نصير</p>
<p>بينثيوكارب : ثيوبنتكارب Benthiocarb : Thiobencarb S-(4-chlorobenzyl)- N,N-diethyl thio carbamate  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> NCS - Ph CH<sub>2</sub></p>	<p>سميته منخفضة للتثبيات و ثوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ١٣٠٠ مللج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم يزيادة درجة الأكسدة كترجيها يتأكسد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>

### ٣- أفراد عائلة مشتقات حمض الداي ثيوكارباميك (Di thio carbamic acid derivatives)

وهي مجموعة من المركبات السامة الكرياماتية من مشتقات حمض الداي ثيوكارباميك و تأخذ التركيبة : (R-S-CS-NR')  
وهي مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوسط القلوي وتتحلل بالوسط الحامضي مثل أملاح الزنك والنحاس والمنتجيز كحمض الإيثيلين بمر داي ثيو كارباميك والسائعة الإستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطري (Genostatic action) وتوقف نشاطه الحيوي ولها فعل وقائي ، فتكيب هذه المشتقات المخلبي (Chelating agent) يجعل لها القدرة على الدخول في التفاعلات مع المعادن (Metals) بسهولة نظرا لوجود مجموعة (S-CS-NR<sub>2</sub>) لوجودها بصورة قابلة للتأين :



وحمض إيثيلين بس داي ثيوكارباميك غير ثابت وينهار بسرعة في الوسط الحامضي إلى إيثيلين ثيووريا بينما في الوسط القلوي إلى إيثيلين أمين :



وتلعب هنا المجموعة الإستبدالية المرتبطة بذرة النيتروجين بالمركبات ثنائية الألكيل للدائى ثيوكارباميت دورها الفعال فى زيادة السمية فكلما قصرت السلسلة كلما زادت السمية ( والعكس صحيح ) ولكن فى نفس الوقت يزداد ميلها للذوبان فى الدهون وبالتالي زيادة درجة نفاذيتها خلال الغشاء البروتوبلازمى كذلك تزداد درجة سميتها بالوسط القلوى حيث أن الوسط الحامضى يساعد على زيادة سرعة التحلل خاصة لأملاح داي ميثل ثيوكارباميت كما أن لدرجة أس تركيز أيون الهيدروجين ( PH ) أثره على معدل الأكسدة والإختزال ( فوجد أن فترة نصف الحياة لمركب الثيورام هو ١٥ ثانية / pH=3 وتصل الى ٤٨ ساعة / pH=6 )  
وألاح حمض الدائى ثيوكارباميك تتأكسد بسهولة حيويًا لمجموعة إنزيمات الميتوكروم أكسيداز (Cytochrome Oxidases)



كما تمتاز بسميتها العالية للحيوانات من ذوات الدم الحار خاصة عن طريقى الفم والجلد .

أيضا تمتاز بعدم ثباتها فتحللها الضوئى (Photolysis) والحرارى والمائى خاصة بين حبيبات التربة والأنسجة النباتية يودى بدوره لإتخفاض أثرها المتبقى (Short Residual effect) مما يقلل من خطورة درجة سميتها .

وتتدهار حيويًا (Biotransformation : Metabolism) بالكائنات الحية الدقيقة والنبات إلى حمض داي ثيوكارباميك الذى يتفاعل بدوره مع المعادن الحيوية بالجسم كما سبق أو مجاميع الثيولو أو الكبريت أو السلفهيدريل (-SH) بالإنزيمات ، وغالبا ما تتدهار مشتقاته فى مواجهة الظروف البيئية (Environmental conditions) خلال شهر ونصف ، جدول رقم (١٥-٥) .

كما يودى طهى (تسخين) المنتجات الغذائية المحتوية على متبقياتنا إلى مكونات متطايرة مثل ثاني كبريتيد الكريون (CS<sub>2</sub>) ودائى هيدروجين سلفيد (H<sub>2</sub>S) ودائى ميثل أمين وإثيلين ثيويوريا و الأخيرة مركب ثابت وتتدهار فقط بتعرضه لعوامل التحلل الضوئى .



المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	أثره المتكفي و التركيز
ثيوكارب : لارفين Thiocarb : Larvin $N,N$ -[thio bis(methyl thio) carbonyl] bis bis dithio carbamethanimido dithioate	سميته متوسطة للتثبيات و ثوات السدم الحار فبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بـ ١٦٦ مللج/كج له تأثير لاسم ومثبط عصبي للإزيم و تثاير مطفر (Mutagenic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يؤوب بقلّة في الماء و يؤوب في معظم المثبيات الضوية	أثره المتكفي متوسط
أنترacol : بروبيونيب Antracol : Propioneb	سميته منخفضة للتثبيات و ثوات السدم الحار فبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بـ ٨٥٠ مللج/كج له تأثير لاسم ومثبط عصبي للإزيم . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz . لا يؤوب في الماء و يؤوب في بعض المثبيات الضوية غير تثبت بالمحاليل القوية و الحامضية	أثره المتكفي ضعيف
ثيرام : أراسان Thiram : Arasan Bis-(dimethyl thio carbamoyl) disulfide $\begin{array}{c} S \quad S \\ (CH_3)_2N-C-S-S-C-N(CH_3)_2 \end{array}$	سميته منخفضة للتثبيات و ثوات السدم الحار فبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بـ ٨٦٥ مللج/كج له تأثير لاسم ومثبط عصبي للإزيم و له سمية جلدية (Dermatitis) . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠.٠٥ مستوي الأمان له في المواد الغذائية صفر يؤوب في الماء بمعدل ٣٠ مللج/لتر و يؤوب في معظم المثبيات الضوية يتحلل مائيا في الوسط الحامضي أكثر من القلويكما ينهار بالعوامل المؤكسدة إلى حمض كبريتيك و ثاني أكسيد الكربون ويتحول بالوسط القلوي إلى ثيراميثيل ثيورام داي سلفيد ثم إلى داي ميثيل داي ثيو ثيراميثات	أثره المتكفي طويل وله فعل تراكمي

كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيوى (Bioaccumulation) الخفيفة كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدي أو تبرعمي (Blastomogenic) ويؤدى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمض بعنصر معننى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشتقات لها صفات طبيعية معينة ( تتوقف الطبع على التركيب البنائى للجزيئى) أو بأصول عضوية (كالميثيل والإيثيل والبروبيل ..... تنتج مركبات فعالة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لأمس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

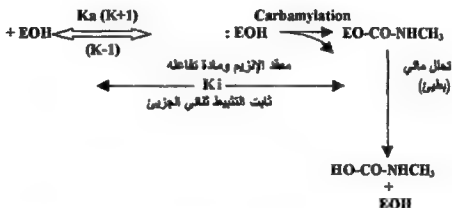
ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف باختلاف التركيب البنائى للجزيئى فتنمى لتصميم هذه التركيب تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينية أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هذه المركبات وقد تؤدى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية ( السمية ) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا على وجودها بصورة قابلة للتأين .

#### ميكانيكية (آلية) فعلها (Mechanism (Mode) of Action)

ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط التثبيطى العالى للإسترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والسذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل ( $Affinity : K_a = K_{+1} / K_{-1}$ ) منخفض حيث أن تكوين المعقد يكون متصل :

تحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئى وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئى إنزيمى مكرىم (Carbamylated Enzyme) ويمثلها ثابت معدل كربمة هو ( $K_c : Carbamylation constant$ ) وعند حدوث عملية تحليل مائى بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكربمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو ( $K_3$ ) فينفرد الإنزيم

حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (١٥-١) :



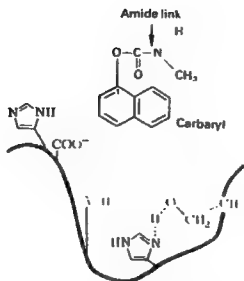
شكل رقم (١٥-١) : خطوات آلية فعل السموم للكراماتية

ويلاحظ أن تفاعل الكريمة تفاعل عكسى (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية و التي كسان تفاعل غير عكسى (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزئى السم الكرياماتى بالموقعين الإستراتى والأتيونى معا ( فى حين يكون بالسموم و الملوثات الفوسفورية العضوية يهاجم الموقع الإستراتى فقط حيث يعمل الموقع الأتيونى على تحديد نوعية المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) ، شكل رقم (١٥-٢) .

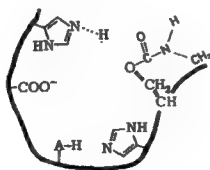
$$(EC)K_3 - (ECX)K_2 = d(EC)/dt$$

حيث أمكن إشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت  $k_3$  ( خطوة إزالة الاستلة الكريمة ) وتكون المعادلة التجريبية هي:





معدن الإنزيم و المثبط الكرباماتي ( Enzyme – Carbamate Inhibitor Complex )



الإنزيم المكارم ( Carbamylated enzyme )

شكل رقم (١٥-٢) : رسم توضيحي بين خطوات تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز بمركب كارباماتي عضوي

$$K_3 + -4[K_2 / (I) / Kd + 1] = V_{ss} - V / V_{ss} - V. \text{ لن}$$

و لا تعتمد قيمة (Vss) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأى قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K<sub>3</sub>) أقل بكثير من (K<sub>2</sub>) فإن (Vss) سوف تكون صغيرة جدا .

وبالأخذ فى الاعتبار (V<sub>0</sub>) والقيم الخاصة ب 6 والتي غالبا ما تكون أو % من 6. وبفرض أن Vss : K<sub>3</sub> صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$[ I / Kd + 1 ] + K_2 = T / [V + V_0] \text{ لن } = P$$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكرباماتية المثبطة والتي لها قيم (Ki) أكبر من ١٠<sup>-٤</sup> مول<sup>-١</sup> / دقيقة<sup>-١</sup> - ٢٥<sup>-٢</sup> م . وفى كثير من التجارب و مع الأخذ فى الاعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث [ 1 ] >> Kd و

K<sub>2</sub> (1/K<sub>2</sub> + 1) وهنا [ I] Ki و بإستبدال Ki بالمقطع Kd / Ki نحصل على المعادلة التالية :

$$K_3 + K_1 (I) t = - V_{ss} - V / V_{ss} - V \text{ لن } = Y$$

$$K_3 + K_1 [I] - = y/t : Y \text{ حيث}$$

ويتوقع قيم y / t مقابل [ I ] نحصل على خط مستقيم ، ميله - Ki- وقاطعة هو K<sub>3</sub>

وهذه المعادلة تعطى K<sub>3</sub> , Ki حيث تقدير قيمة K<sub>3</sub> بتخفيف المثبط ثم يقاس معدل الإسترجاع:

$$[EC]K_3 = d(EC)/dt = (\text{Regeneration})$$

$$\text{لن } tK_3 = -V. / 6 - V.$$

حيث : 6. هى السرعة قبل التثبيط

: 6. هى السرعة عند بداية الإسترجاع

V : هى السرعة عند الإسترجاع فى اللحظة (١)

وبتوقيع قيم لن (V<sub>o</sub> - V<sub>i</sub> / V<sub>o</sub> - V<sub>i</sub>) مقابل الزمن (t) تحصل على خط مستقيم ميله - K<sub>1</sub> وعند هذه الحالة الثابتة تكون (d / EC) = d  

$$[EC]K_3 = [ECX]K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_1)(1/Kd) = V_{ss}/V_{ss}-V_o$$
وبتوقيع قيم V<sub>ss</sub> (V<sub>ss</sub>-V<sub>o</sub>) مقابل (1 / [I]) نحصل على خط مستقيم والقاطع  
(1 / [I]) الذي يعطى - (Kd / 1)  
ولاستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة [I] يجب وأن يقل (Kd)  
ومعدل K<sub>2</sub>/K<sub>3</sub> ولا يجب وأن يكون صغير للغاية وهذه الظروف تكون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكرباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط (I<sub>50</sub>) رغم كونها تتميز بثبات عالي ونشاط متبقى لكنها عكسية من حيث تفاعلها وتثبيطها لجزيئى الإنزيم الذى يتمكن من فك الارتباط مرة أخرى وإستعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تستمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .  
كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكربمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكرباماتية وليس على الجزء الإضافى (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك آراء تشير لعدم حدوث عملية كريمة للإنزيم أى أن التثبيط لا يعتمد على وجود إنزيم مكرم وعملية التثبيط ما هى إلا تكوين معقد بين الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالس وبالتالي فهو تثبيط عكسى تنافسى يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بسرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل (Ka) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإسترات الكرباماتية وطالما أن خطوة الكريمة (Kc) تعتمد لحد كبير على الموائمة فلبن عملية الكريمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة (Ka) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة (K<sub>2</sub>) مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة (٣٠ دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة (K<sub>3</sub>) فهى بطيئة لأبعد حد وبالتيجة يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيم K<sub>1</sub> , K<sub>2</sub> , K<sub>3</sub> وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط (EOHPx) لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرياماتية فإن ثابت الكريمة ( $K_2$ ) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (١/دقيقة) بالطبع فيبلغ (٠,٠٥/د) وأيضاً ثابت الموازنة ( $K_3$ ) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد ( $EOH.Cx$ ) ومستويات عالية من الإنزيم المكريم ( $EOC$ ) تحت الظروف العملية ولكن أيضاً إذا كان واحد منهم في أى مرحلة من مراحل التقليل زال المثبط (وليكن بالدياليسيس) أو بالتخفيف العالي أو بالإمرار على المسفادكس فإن الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكريمة ( $K_3$ ) والتي تساوى كما سبق (٠,٠٥/د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكريمة وهي ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ( $EOH - Cx$ ) العكسية وبعض جزيئات الإنزيم المكريم تكون في صورة ( $EOC$ ) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التنشيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأسيتيل كولين عند تركيز لحظى عالى  $10^{-6}$  مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط ( $EOH.Cx$ ) وعليه ينعكس التنشيط وذلك راجع إلى جزيئات ( $EOC$ ) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة  $10^{-6}$  مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالى مثل خلاص إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكريمة ( $EOC$ ) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتنشيط الملاحظ .

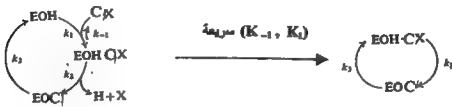
ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكير بأن الإنزيم المكريم يتميز عن الصورة المنعكسة ( $EOH.Cx$ ) حيث أن الإنزيم المكريم ( $EOC$ ) لا يحدث لها إزالة بالتحلل المائى ليعطى زيادة في الإنزيم الأساسى ، ولذا فلا إنزيم المكريم (تفاعل المكريمة) يظهر على أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية وطالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرياماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف

هنا يكون في كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

- تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذي يشير لإعتمادة على الوقت فإذا أستخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فإن وجود المعقد  $(EOH \cdot CX)$  يمكن نتيجة فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظى يعنى أن  $(K_1)$  تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما  $(K_2)$  يمكن قياسها.
- لأن قياس قابت معدل التثبيط الكلى  $(K_2)$  نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقلة تكوين المعقد  $(EOH \cdot CX)$  المتكون فيبدأ الإنزيم فى الإستعادة بإزالة الكربمة وفى حالة إزالة الكربمة  $(K_3)$  التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كربمته .

ت- والعامل الثانى هي خطوة الكربمة الكلية لا تحدث من الوجهة العملية ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التى تكون عندها تركيز المشبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند  $(K_2)$  وعليه فيمجرد حدوث إزالة الكربمة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن  $(K_1, K_{-1})$  تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما بالشكل التالي رقم (١٥-٣).



شكل رقم (١٥-٣) : نظام ثوابت آلية الكربمة

وعند تساوى المعدلات الحقيقية

$$K_3 = K_2$$

$$(EOC) K_3 = K_2 (EOH, Cx)$$

$$(K_3) 20 = (K_2)$$

وعمليا وجد أن

وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH, Cx) 20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالى ٩٥% من الإنزيم المكريم و ٥% من الإنزيم فى صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن الفوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن  $(K_3)$  تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكرباماتى والمقاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالى لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله  $(EOH - Cx)$  تتعكس و لا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المشييط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكربامات تخزن تدريجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فلبن كل الكربامات سوف تخرب وتفقو كل جزيئات الإنزيم .

ويتحليل الإتحادار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثول كربامات ثم الحصول على المعادلة التالية للنشاط المضاد للإنزيم بالإستبدال فى الوضع بارا والذي أعطى أحسن توقع للناتج :

	$r$	$s$	$m$	.....	للإستبدال أورثو :
$0.966$	$0.494$	$7$	$2,512 + 8$	$2,216 + \pi$	$2,799 + Es^3,890 = I_{90}/1$
					للإستبدال ميتا :
$0.845$	$0.508$	$30$	$4,618 + 8$	$1,400 + \pi$	$0,714 + Es^3,890 = I_{90}/1$
					للإستبدال بارا :
$0.839$	$0.399$	$23$	$4,486 + 8$	$0,868 + \pi$	$0,714 + Es^3,890 = I_{90}/1$

وتظهر المعادلات الإرتباط الهيدروفوبى  $(\pi)$  والنشاط الكيميائى الإليكترونى  $(\delta)$  يلعب دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تأثير الإرتباط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والإرتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

• فى حالة الإستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى  $(ES)$  يعزى

إليه التثبيت كذلك وجد التأثير الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإليكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبي أهم من النشاط الكيميائي في التثبيت .

• ففي حالة الإستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الإستبدال بالحلقة والمودى لإنفراد إليكترونات للجزيئى ( أى الأستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدي لزيادة النشاط المناهض للإنزيم .

وبالتحليل المتتابع لإستبدال وحيد للمشتق ميتا و بارا ثم تحليلها معا فاعطت العلاقة :

$$\log(1 - \pi) = 0.65 - 0.95 \sigma + 1.50 \tau - 0.15 \rho - 0.81 \sigma^2$$

حيث (x) هي الموضع و القيمة ١,٠ ترجع للمشابه ميتا ، والقيمة صفر ترجع للمشابه بارا فوجد أن (π) أكثر معنوية عن (σ) ، لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الارتباط الهيدروفوبي .

والجدول التالي بين ثوابت حركية (كينيتيكية) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيت (K<sub>2</sub>) يقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكربمة (K<sub>a</sub>, K<sub>b</sub>) ، أما ثابت الموائمة (K<sub>a</sub>) فيقيس مساهمة المول في التفاعل (مدى العكسية) و ثابت الكربمة (K<sub>2</sub>) يقيس مدى مساهمة الكربمة وبوضوح فإن الاختلاف في الجهد يرجع بالطبع للاختلافات في الميل فقيمة (K<sub>2</sub>) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكربمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هي المؤثرة على ثابت الميل (K<sub>a</sub>) وليست قدرة الكربمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو معسائدة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيت كما موضح بالجدول التالي رقم (٦-١٥) .

جدول رقم (١٥-٦) : بعض الثوابت لمركب ميثيل و داي ميثيل فينيل  
كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين))  
٣٨م

$K_2$ ١-٣	Ka	$Ka/K_2 - K_i$ ١-٣ مول	الإستبدال في الموضوع كورنو
١,٦	٢ ١٠ x ٣,٩	١٠ x ٥,٤	لينيل ميثيل كارياميت
١,٤	٦-١٠ x ٣,٤	١٠ x ٤,١	٣-٥ داي إيزو بروبيل فينيل
١,٠٥	٥-١٠ x ١,٥	٥-١٠ x ١,١	إيزو بروبيكس فينيل
١,٢	٥-١٠ x ٦,٧	١٠ x ١,٩	٤-ميثيل ثيو - ٣-٥ داي ميثيل فينيل
١,٣	٥-١٠ x ١,١	٥-١٠ x ١,٣	كارباريل
٠,٢٢	٣-١٠ x ١,٥	٢ ١٠ x ١,٥	لينيل داي ميثيل كارياميت
٠,٧٥	٥-١٠ x ٥,٨	٤-١٠ x ١,٣	٣-٥ داي إيزو بروبيل فينيل
٢,٤	٥-١٠ x ٩,٣	٤-١٠ x ٢,٦	١-ثايل (كارباريل)
١,٣	٦-١٠ x ٨	٥-١٠ x ١,٦	١-إيزو بروبيل - ٣-ميثيل - ٥-بيروكسول (أيزولات)

وبالرغم من أن الاختلافات في مقدرة المعقد تحسب للإختلاف في الجهد  
وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكريم  
لأن صبغة المعقد تنعكس بواسطة زيادة ضخمة في مادة التفاعل المستخدمة  
باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل (١٠<sup>-٥</sup> مولر) يمكن تتبع  
الصبغة المحددة بسهولة ويمكن أن تكون نسبته المئوية كبيرة من التثبيط  
الكلي :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكريم تحت ظروف مناسبة مع استخدام  
تركيز مثبط (Ka) فإن ١,١ x ١٠<sup>-٥</sup> مول من الكارباريل (الجدول السابق)  
وهنا ولعدة ثواني فإن ٥٠ % من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكريم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت  
ظروف معينة كاستخدام تركيزات من المثبط أقل من (ka) أو تزيد قليلا



فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزئى :



حيث أهملت المعقد المتكون وكانت فى هذه الوقت كافيه لشرح العوامل المؤثرة على التنشيط الإنزيمى . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



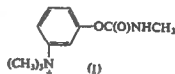
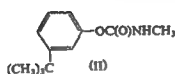
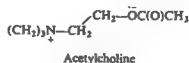
وكثير من الاختلافات فى المركب  $Cx$  مثل طبيعة المجموعة (x) والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالى نيوكليوفيلى فإذا اعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلى فأنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلى فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والاجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأى واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتنبع عندما يزيد تركيز المثبط فهي تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركيز المثبط (CX) أو الشك فى معدل تكوين الإنزيم المكميم (EOC) لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة  $K (EOH) (CX)$  ، وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لاعلى من  $(K_a)$  فطبعيا كل الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد فى الصورة  $(EOH \cdot Cx)$  لأن معدل تكوين (EOC) لا يمكن أن يزيد مطلقا عن  $K_2 (EOH.Cx)$  ومضاعفة تركيز المثبط ليس له تأثير على معدل التنشيط .

ودعنا الآن وباختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائى للكربامات ونشاطها المفاوض للإنزيم والتي تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و ميتكالف (Fukuto & Metcalf) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التنشيط  $(K_I)$  و معدل ثابت التفاعل ولأن المول

وبينما هي إحدى المكونات الوحيدة للمعدل (Ki) ، فالمتغير الأولى في الاختلاف في ثابت معدل التشييط (ki) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذي لوحظ في الصورة المركبة وليست المعقد (EOH Cx) كما اقترح في مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقع الغير مكمل أو متمم للكرياميت للإنزيم هو الإحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتي هي أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كولين ، وطالما كون الأيونية المناهضة للإنزيم ليست مبيدات آفات (Pesticides) فإن المماكنات القريبة من الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مبيد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عن المركب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط أبدي :



فمن الواضح أنه بالرغم من غياب احتمالات الربط الكولومبية (Coulombic) بالمركب الثاني (٢) فإن الفراغة متماثلة مع الاستيل كولين والتي تساعد في إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبية لها أهميتها في ارتباط المجاميع مثل  $[-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$  ،  $[-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]$  للموقع الأميوني . والتتابع لأهمية هذه القوى هو :

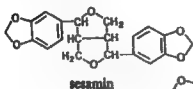
• ففي حالة الميثيل فينيل كراميت تتأكل عند أي موقع وترتيب إجتيازها هو

ترت بيوتول = إيسوبروبيل < إيثيل < ميثيل < غير مستبدل

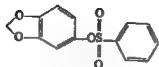
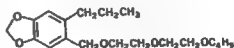
وفي أية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأمثل من حيث مكان الإستبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبيل حيث يكون معدل الفعل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، ٢٠٠ P I

- وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسى الفينيل محل الألكيل فإن الموضع أورثو يكون الأمثل وبالنسبة لمشتقات الأيزوبروبيل فإن الإحلال أورثو يكون ١٤٥ ، ميتا يكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا ما كان محل الارتباط لجزء الألكيل فى الألكوكسى فى الموضع ميتا للكاربaryl.
- والإنزيم المكربم سريع الإستعادة التلقائية : الإستشفاء (Recovery) عندما تكون (x) مجموعة بارا نيترى ، وعليه فمن الأهمية بمكان هو ثبات المركب ليظل بشكل معتد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره السام وكما زاد تركيز المعقد الإنزيمى المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئى المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكما طال الزمن وزاد التركيز المثبط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

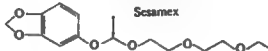
- أ- نشاط جزئى السم فى تنشيط الإنزيم
- ب- هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم (Carbonic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .



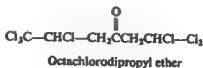
piperonyl butoxide



3,4-Methylenedioxyphenyl benzenesulfonate



Scamex



وباستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكربمة (K<sub>2</sub>) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرباميتي المصيب للسمية وهي خطوة بطيئة في تحولها للصورة المثبطة (EOC) فسي حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للمموم الفوسفورية العضوية هي المسببة للسمية . ويعبر Main عن الأثران الأول بثابت الميل (K<sub>a</sub>) والمعتمد أساسا على الموازنة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أى خطوة ويعبر عن ثابت الأثران الثاني بثابت الكربمة (Carbamylation constant Kc: K<sub>2</sub>) أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئى المركب السام وجزئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالي لا يهم خطوة الأثران الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (Phosphorylation Constant : Kp: K<sub>2</sub>) وجد أنه ليس هو الأساس فى سميته "كربامات ، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف فى السمية ولكنها ذات ثابت (K<sub>2</sub>) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة (K<sub>2</sub>) أساس للسمية . فإذا كان الأثران الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم ، أما إذا كان بطيء فلإن المركب يعتبر ضعيف ، كما أنه لابد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموازنة بين جزئى السم والإنزيم لكى يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ، فالمركب سريع الإحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالمموم الفوسفورية .

وبما أن:  $\Delta t / 2.3 \log V = -1/I = [1/K_2 + K_a/K_2]$  وبالضرب فى i

$$K_2/K_a = K_i \quad \text{و بما أن} \quad [1/K_2 + K_a/K_2] I = [\Delta t \cdot I / 2.3 \log V]$$

$$1 \cdot 1/K_2 + 1/K_a = i/p$$

$$1/K_2 + 1/K_i = i/p$$

- والبموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسى والغير تنافسى وعلى ذلك فتأثير التثبيط (K<sub>i</sub>) يساوى ثابت الميل (K<sub>a</sub>) فى نظرية العالم Main

• وعند دراسة العلاقة بين ثابت التثبيط ( $k_i$ ) وقيمة ثابت هامت ( $\delta$ ) وجد أن :

- أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات ( $-1$ ) لها قيمة موجبة ( $\delta^+$ ) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط ( $K_i$ )
- ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات ( $+1$ ): لها قيمة سالبة ( $\delta^-$ ) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط ( $K_i$ ) فيزداد التثبيط .

• وحيث أن ثابت معدل الارتباط ( $K_i$ ) هي ثابت يعتمد على العاملين ( $E$ ) و ( $I$ )



وجد أن ثابت معدل التفكك (Dissociation contant .  $k_i$ ) تساوى :

$$K_i / K_{-i} = [E] [I] / [EI] = K_i$$

فكلما زادت قيمة  $K_i$  كلما زاد التثبيط والعكس صحيح والمعتقد أن الإنزيم المثبط  $[EI]$  تتكون مرة واحدة وبسرعة ( $K_1$ ) وتتحلل مرتين :  
 - مرة إلى  $[EI]$  وبسرعة ( $K_2$ ) .  
 - مرة إلى  $[E] [I]$  وبسرعة ( $K_3$ )  
 وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة ومن هنا ميخائيلس في الصورة :

$$\text{سرعة الاختفاء} / \text{سرعة التكوين} = K_2 + K_3 / K_1$$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأثران  $K_1, K_2, K_3$  (سرعة التفاعل العكسى)

$$K / K_3 + K_2 = 1 / K_m$$

$$\text{إذن } 1 / K_m = 1 / K_1$$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أى أن قيمة ( $K_1$ ) كبيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية .

وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة أى أن قيمة ( $K_2$ ) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

إذن المواومة (Affinity) = ثابت الميل  $1/K_m$

والجدول التالي يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (١٥-٧): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الكرباماتية العضوية	السموم الفوسفورية العضوية
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تتم الاستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطء (دقائق)</li> <li>• العامل المهم في التثبيط هو فترة تثبيط جزئي المثبط على سطح الإنزيم</li> <li>• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD<sub>50</sub></li> <li>• تفاعل الكريمة غالبا ما يكون عكسي</li> <li>• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي والأنيوني</li> <li>• تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تتم الاستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطء (ساعات - أيام)</li> <li>• العامل المهم في التثبيط هو إعادة تنشيط ذرة الفوسفور</li> <li>• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة</li> <li>• تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسي</li> <li>• التثبيط يكون بمهاجمة المواقع الإستراتيجية فقط</li> <li>• لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل</li> </ul>

## الباب السادس عشر

العوامل المؤثرة على معدلات الجريمة





### العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة (Factors affecting Carbamylation)

ومن الوجهة الخاصة بالمثل (Parallelism) والتي أدت لمقارنات بين المسموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطها للإنزيم مما يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكربمة (Carbamylation step) والتي يمثلها ثابت معدل التفاعل ( $K_2$ ) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيلية للإستبدالات كما في حالة الفوسفات وهذه الظاهرة درست بفزارة في مركبات الفينيل كربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتي تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية في حلقة الفينيل تزيد من التحلل المائي القلوي في الإتجاه المتوقع فن قيم الكربمة ( $K_2$ ) للمثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت (8) والثابت ثنائي الجزئي ( $K_i$ ) وبالتالي ثابت معدل الكربمة ( $K_2$ ) لأن :

$$(K_i) = K_2 / K_d \text{ في التجارب القصيرة والثابت } K_d \text{ يكون ثابت .}$$

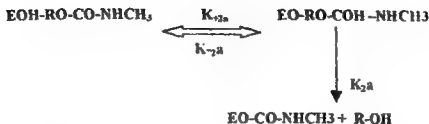
وكان معامل الارتباط ٠,٧٨ وكان بين التحلل المائي القلوي والثابت ( $K_i$ ) هو ٠,٨٧

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسية للثابت  $K_2$  للمثيل كاربامات إلى تأثير هامت (8) حيث كان هناك شك بأن التفاعل الكلي بين الفينيل مثيل كربامات والإنزيم يمثل تماما مثيله مع مجموعة الهيدروكسيل (OH)

والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذي تم إستنباطه من موقف مماثل في التحلل المائي للاستيانيليد (Acetanilide) وأفترض أن التفاعل الكامل لثابت الكربمة ( $K_2$ ) يتقدم خلال خطوتين :

الأولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت (8)

الثاني : بإعتماد سالب عندما تكون (R) مجموعة فينيل .

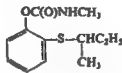
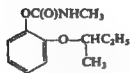


والفرق بين مركبات الميثيل كربامات والداى ميثيل كربامات يكون فى كون المتكون المتحلل أكثر سرعة فى مركبات الميثيل عن الإيثيل ، فنسبة المعدلات تبلغ  $10 \times 10^6$  فى بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة فى الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة  $(\text{NHCH}_3)$  - وتكسو إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث فى التفاعل مع الأسيتيل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشكل والحجم والوزن الجزيئى للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية ( درجة السمية ) حيث تتيح فرصة دخول الجزيئى السام وإنتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائى أو الحيوى .

وغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل ارتباط هذه الحلقات و سطح المستقبل الحيوى ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو برويل - ن - ميثيل كاربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شبيهه المركب أيزو برويل سيكلوهكسيل - ن - ميثيل كاربامات :



كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحوظ على الفاعلية البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كربامات والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان در فالس (Van der walls) خاصة بالوضع أورثو ، جدول رقم (١٦-١) .

جدول رقم (١٦-١) : تأثير الإستبدالات المختلفة ( حجم ومكان الإستبدال )  
والوزن الجزيئي لجزيئي السم على الفاعلية البيولوجية  
( السمية ) :

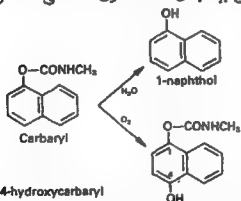
المركب ومكان الإستبدال	pl <sub>50</sub>	الموائمة (Ka)	LD <sub>50</sub>
المركب بدون إستبدال	<sup>٤</sup> - ١.٠×٢	١	٥٠٠
أورثو - فلورو	<sup>٥</sup> - ١.٠×١,٦	١٢	٢٥٠
أورثو - كلورو	<sup>٦</sup> - ١.٠×٥,٠	٤٠	٧٥
أورثو - برومو	<sup>٦</sup> - ١.٠×٢,٢	٩١	٦٠
أورثو - يودو	<sup>٧</sup> - ١.٠×٨,٠	٢٠٠	٩٠

كذلك تزداد السمية للجزيئي السام الكرباميتى بزيادة حجم المجموعة المستبدلة على النواة العطرية ن - ميثيل كرباميت حيث كانت السمية بالبيوتيل ( ثانوى ) أكثر من الأيزو بروبييل = ترت - بيوتيل < الإيثيل < الميثيل ، ي تزداد الفاعلية البيولوجية ( قوة المناهضة وتنشيط الإنزيم ) بزيادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزيادتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئي تبعا لمكان وضع المجموعة المستبدلة بالحلقة :  
فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزين الفعالين هي ٥ أنجستروم

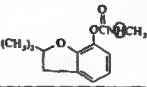


كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئي الكرياماتي بالإستبدال الغير محسب للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحسب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعلية الارتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للتشبع بل تقل السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- الكيل على كحول البروبانول كما بمركب الكارياريل :



كذلك تؤدي زيادة الوزن الجزيئي لجزيئي الملوث السام الكرياماتي وذلك من خلال الإستبدال إلى إختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٦-٢) مع مركب الكربوفوران (Carbofuran) :

جدول رقم (١٧-٢) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفوران من حيث تأثير الوزن الجزيئي على مستوى السمية

LD <sub>50</sub> للفئران (ملج/كج)	LD <sub>50</sub> للنسب (ميكروجرام/حجم)	الاستبدالات محل ذرة هيدروجين مركب كربوفوران
		
٥٠-٢٥	٣,٧	ثيو فينيل (S-phenyl)
٢٠	٤,٠	فينيل
٢٥-١٠	٥,٠	بارا ميثوكسي ميثا-ثيو فينيل (p-methoxy,m-thioph)
١٢٥-١٠٠	٦,٥	أورو تويل (o-Tolyl)
٩٠	٦,٧	ذرة هيدروجين : كربوفوران (Carbofuran)
٧٥-٥٠	٩,٠	بارا-تويل ميثا-ثيو أورثو-تويل
١٠٠-٥٠	٩,٠	٢-ك و ٤-ثيل (2-S, 4-zylly)
٥٠-٢٥	٩,٢	ثيو فينيل (S-phenyl)
١٢٥-١٠٠	٩,٧	بارا-ثيو تويل (p-S-tolyl)
١٥-١٠	١٢,٨	ثيو إثيل (S-ethyl)

حيث يشير السهم رقم: (١) الى اتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السمية) لزيادة نسبة الذوبان في الدهون (Lipophilic) فتمتص جزيئات السم سريعاً بالجسم .

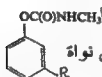
في حين يشير السهم رقم (٢) لأتجاه إنخفاض السمية بالنسبة للتغيرات (الفران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) .  
أما السهم رقم (٣) فيشير إلى ارتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزيئات السم بالجسم .

كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metcalf & Fukuto تأثير الاستبدالات في مركب ألكيل -ن-ميثيل كربامات (Alkyl ( R ) - n - methyl Carbamate) والتي تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الاستبدالة ، جدول رقم (١٦-٣) ، حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوي) أكثر من الأيزو بروبيل والذي يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساساً إلى قوى فان درفالس :

جدول رقم (١٧-٣) : تأثير الإستبدالات على مركب الكيل ر - ن-ميثيل  
كربامات :

الموالمة (ka)	I <sub>50</sub>	ر - ن-ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	١- ١٠× ٢	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	٥- ١٠× ١,٤	O-CH <sub>3</sub>
١,٥٠٠	١١- ١٠× ١,٣	O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٣٣,٠٠٠	١٦- ١٠× ٦	O-iso-propyl
٥,١٨٠	٦- ١٠× ١,١	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	٥- ١٠× ١,٤	m- CH <sub>3</sub>
٤٢,٠٠٠	٦- ١٠× ٤,٨	m-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٥٩٠,٠٠٠	٧- ١٠× ٣,٤	m-iso propyl
٥,١٢٥	٧- ١٠× ١,٦	m-sec. butyl
٢,٠٠٠	٤- ١٠× ١	P-CH <sub>3</sub>
٥,٣٠٠	٥- ١٠× ٣,٨	P-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٢,٩٠٠	٥- ١٠× ٧	P-iso propyl
١١٠,٠٠٠	٦- ١٠× ١,٨	P- sec C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا للنوع ومكان الإحلال في  
الجزء الإضافي حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية ، جدول رقم (٤-١٦)



جدول رقم (٤-١٦) : تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافي على نواة  
الكرباميتية @ :

2 <sup>nd</sup> - Const Hydrolysis مول - ملل	I <sub>50</sub>	التغير في المجموعة @
٢٠٠٠	٢- ١٠× ٥	أورثو - كلورو
١٧٠٠	٥- ١٠× ٥	ميثا - كلورو
١٠٠٠	٥- ١٠× ٢,٤	بارا - كلورو
٣٠٠	٤- ١٠× ٨	أورثو - كلورو
٢٥٠	٤- ١٠× ١	ميثا - كلورو
٢٤٠	٤- ١٠× ٢	هيدروجين (المركب الأصلي)
٢٨	٦- ١٠× ٦	أورثو - ثرت - بيوتيل
٤٠	٧- ١٠× ٦	ميثا - ثرت - بيوتيل

حيث يلاحظ من الجدول ما يلي :

١- يعطى الوضع ميتا الكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهي نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم ) ونقل السمية بالوضع أورثو ثم الوضع بارا على الترتيب .

٢- الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم ) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزداد المسافة في الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الارتباط بالإنزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الارتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإنزيم .

٣- تزداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للإرتباط والتثبيت الجيد ( أورثو داي أو ترائى ميثل ) .

٤- تتقارب نتائج السمية للمعامل المستقيمة والمنقرفة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥- الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية الوضع ميتا ثم الوضع بارا

٦- إستبدال المجموعة ( R ) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلي :



حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين (١,٥٠ = ١) لذا فهو سام للتدييات فقط وغير سام لللاقريات (كالحشرات ) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات

والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإنزيم كما يظهر بالترتيب

التالى :

أورثو < ميتا < بارا

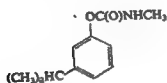
أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالي :  
 الفلور < الكلور < البروم < اليود  
 (تبعاً للزيادة في القطر الذري والحجم في الفراغ)

ويعد تغير الكثافة الإلكترونية (بتغير تركيب الجزيئى ) حول ذرة كربون نواة الكرباميك دورها الفعال في زيادة الكثافة الإلكترونية تقلل معها فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم ( ١٦-٥ ) .

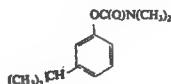
جدول رقم (١٦-٥):تأثير زيادة الكثافة الإلكترونية على ذرة الكربون وقوة المناهضة للإنزيم .

المجموعة	$I_{\text{sp}}$	الاستيل كولين
-CO-NH CH <sub>3</sub>	$1.0 \times 3.4$	١
-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$1.0 \times 5$	١
-CO-NH C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$1.0 \times 4.6$	٢٥.٦
-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	$1.0 \times 2$	٥٠
-CO-NH CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$1.0 \times 1$	١

وغالبا ما تكون مشتقات حمض الكرباميك مناهضات للإنزيم لقوة سحبها لإلكترونات ذرة النيتروجين والتي تخلق شحنة موجبة جزيئية (Partial Positive Charge) على ذرة الكربون فتسهل إرتباطها بهيدروكسيل السيرين .



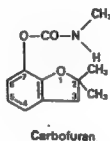
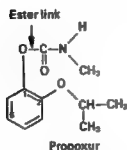
مثبط قوى المناهضة للإنزيم



مثبط ضعيف المناهضة للإنزيم



أما عند إستبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرسي (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب ( $\pi - \pi$  hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأنيوني بالإتريم .  
كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما فى مركب البيجسون (Bay gon) يقلل من النشاط السام لإنخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغير فى شكل الجزيئى وهو ما يقلل من مناهضة الإتريم .



أيضا يؤدي تغير رابطة الإستر كربامات إلى رابطة ثيول (C(O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S)O) أو إلى داي ثيو (C(S)S) يقلل من النشاط السام المناهض للإتريم .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة فى صورة داي ميثيل و المركبات ذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقل المناهضة للإتريم وذلك لأن الفينيل كربامات أحادى الميثيل أكثر موائمة للموقع الإستراتى بسطح الإتريم وأكثر كفاءة فى إحداث الكريمة لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإتريم .

أما إستبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن- إيثيل أو ن- فينيل أو ن- نتريل تؤدي إلى إنخفاض النشاط المثبط نتيجة نقص درجة الموائمة بين الجزيئى الناتج و سطح جزيئى الإتريم .



ولهذا مركبات الكربامات الغير مستبدل بها ذرات هيدروجين ( $-CO-NH_2$ ) ليس لها صفة مناهضة الإتريم ولتحللها السريع وكلما حدث إستبدال كلما زادت السمية وإنخفض معدل التحلل .

### إستعادة :إستشفاء الإنزيم بعد عملية التثبيط :

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation step) والتي يمثلها معدل ثابت التفاعل ( $K_3$ ) أسرع نسبيا من مثيلتها في حالة السموم الفوسفورية العضوية. وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئي نواة الكربامات (ميثيل كربامات غالبا أو داي ميثيل كربامات ) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز في :

فككت بكرات الدم الحمراء (بوليفين ) /	pH ٧ /	٢٨ م : ١٩ دقيقة
و كانت بمخ الشباب المنزلي	pH ٨ /	٢٨ م : ٢٤ دقيقة
و كانت بمخ نحل العسل	pH ٨ /	٢٨ م : ٢٦ دقيقة
و كانت بمخ حشرة الناز	pH ٨ /	٢٨ م : ٢٨ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلى :

إنزيم البيوتريل كولين سيريوم الحصان ٣,٦ ساعة  
إنزيم البيوتريل كولين سيريوم الإنسان ٣ سنه

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنسبة لنوع الإنزيم وبالتالي تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات للأسيتيل كولين في :

كرات الدم الحمراء (بوليفين ) /	PH=٢٥/٨ م : ٥٦ دقيقة
بشرة التار	PH=٢٥/٧ م : ٢٧ دقيقة
رأس الذئب	PH=٢٥/٨ م : ٢٤ دقيقة

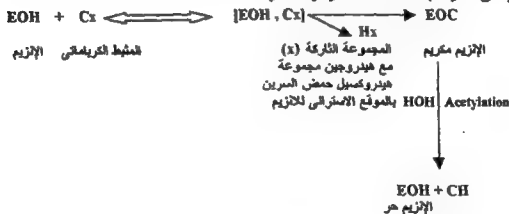
بينما كانت فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات لإنزيم البيوتريل

كولين استيريز في

سيريوم دم الحصان	PH = ٢٥ / ٧,٤ م : ١٠٢٠ دقيقة
سيريوم دم الإنسان	PH = ٢٥ / ٧,٤ م : ٢١٠ دقيقة

وفي كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation) والتي يمثلها معدل ثابت التحلل ( $K_3$ ) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذه ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalysts) وهي ذات قيمة كمواد علاجية في حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكليوفيلة عالية (High Nucleophilic nature) تلعب دورها بهجومها على ذرة كربون الكرباميل (Carbamyl Carbon) وتستبدل جزيئي الكرباميل بنفسها مع جزيئي الإنزيم وهنا تترك نواة المجموعة السامة الكارباماتية جزيئي الإنزيم ليصبح حرا وهو ما يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :



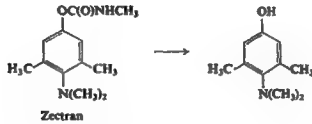
### تمثيل السموم الكارباماتية بالجسم (Carbamate Metabolism)

ويأخذ بعين الاعتبار تمثيل السموم الكارباماتية بالحذر الواجب المحافظة عليه ومن وجهة نظر التقدير الخاص بتقنية الهجرة الكهربائية لأليومين السيرم البشرى أحتوى على نشاط إنزيمي (Carbamtase) عند أي معدل من البارائيتروفينيل كاربامات والكارباريل .

وهذا النشاط فقير في الإنزيمات المحللة مائيا مثل إنزيم سيرم الكولين استيريز والاليمستريز (Alliesterase) والأريل استيريز والكيموتريسين ولذا فمن المحتمل أن انهيار الكاربامات يمكن أن يلامسه بروتينات غير متخصصة وليست إنزيمية بالمعنى الحسى للكلمة ولكن يجب أخذ ذلك في الاعتبار قبل التقدير بأن بعض الأنسجة تحتوى على إنزيم محلل للكربامات :

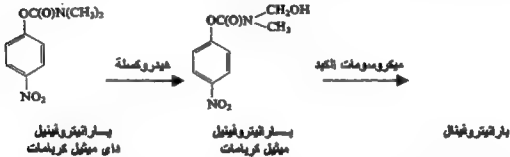
## ١ - إزالة الكربمة (Decarbamylation)

وهي إزالة مجموعة الكرباميك (  $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$  ) من المركب مسن خلال عملية تحليل مائي يلامسها انزيم وهي من اكبر مسارات الهدم للمسموم ذات النواة الكرباماتية

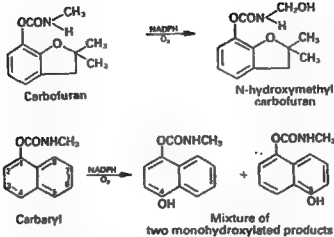


## ٢ - الهيدروكسلة (Hydroxylation)

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لإحدى مجموعات الميثيل المعقدة على ذرة النيتروجين كما بالمثال التالي :



وبلاحظ أن مركب البيرونيل بيوتوكسيد أو مركب (SKF525A) ويتركيز  $10^{-4}$  مolar يمكنه إعاقه التمثيل الميكرووسومي حيث يعمل على زيادة تنشيط الفاعلية البيولوجية للجزيئي ( السمية ) .



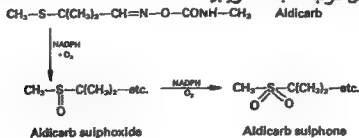
كذلك بجانب المركبين السابقين وجد المركبات التالية لها خاصة تنشط  
 الفاعلية البيولوجية من خلال إعاقلة التمثيل الميكروسمي وهي :

١- مركب SKFS25-A : ٢ - داي إيثيل أمينو إيثيل - ٢,٢ - داي فينيل  
 فاليرات

٢- مركب MGK 28 : ن-(٢- إيثيل هكسيل ) -٥- يوروثين - ٣,٢ داي  
 كربوكسي إيميد

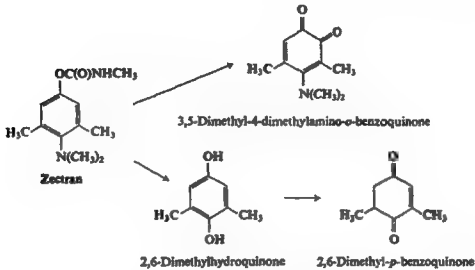
٣- مركب Lilly 18947 : ٢-(٥,٣ - داي كلورو - ٢ - بيغينيل أوكسي ) إيثيل  
 داي إيثيل أمين

٣- أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Oxidation of side chain Sulfur)  
 وفيها تتم أكسدة كبريت السلسلة الجانبية لنواة المركب إلى المشتق  
 التأكسدي الأول : سلفوكسيد ويأستمر الأكسدة يتحول إلى المشتق التأكسدي  
 الثاني : سلفون و خلال ذلك تزداد السمية تدريجيا وتقلوت الاختيارية وفي  
 نفس الوقت تقل درجة الثبات تدريجيا :



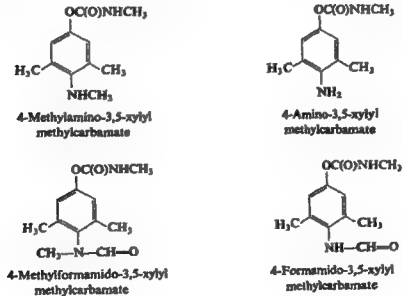
#### ٤- الأكسدة (Oxidation):

و هو ما يحدث مع مركب النكتران حيث يتأكسد إلى ٦,٢-داي ميثيل هيدروكينون ويزيادة درجة الأكسدة يتحول إلى ٦,٢ - داي ميثيل بارا- بنزوكينون :

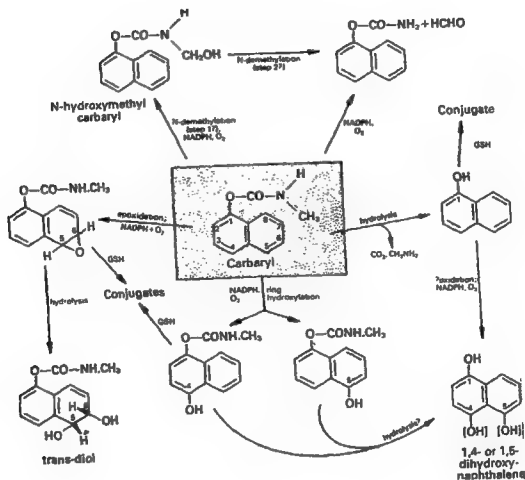


#### ٥- الاختزال (Reduction):

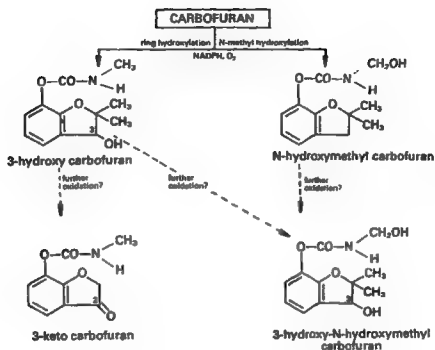
حيث يتم اختزال نواة ذرة النيتروجين إلى مجموعة أمينو أو غلي ميثيل أمينو



والخريطة التالية تمثل مسارات تمثيل مركبي الكربايل و الكربوفوران فسي  
النظريات شكل رقم (١٦-١) و الشكل رقم (١٦-٢) على الترتيب :



شكل رقم (١٦-١) : معارات تمثيل مركب الكرباريل في الثدييات



شكل رقم (٢-١٦) : مسارات تمثيل مركب الكاربوفوران



## الباب السابع عشر

السموم الهيدروكربونية العضوية  
الكلورونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها



**السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية**  
**آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :**  
**(Chlorinated Hydrocarbons, Mode of Action and Nervous System Response)**

تعد أفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (المكلورة) مجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) تأثيرها الأولي يكون على الجهاز العصبي سواء بالفقاريات أو اللاقاريات فهي ذات تأثير لامر سام عصبي .  
والسموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة مركبات تختلف في تركيبها البنائي ولكنها تتحد في كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائي الكيميائي هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتهما بالصفات العامة التالية :

**١- مركبات تتمتع بدرجة ثبات عالية (High stability) سواء من حيث :**

**١-١- الثبات الكيميائي (Chemical stability):**

وهو ما يتضح جليا في مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائي (Hydrolysis) والتحلل الضوئي (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائي العالي لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئى كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين أو بين ذرات الكربون والكلور .... والتي تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلى حوالي ١٠٠ كيلو كالورى في حين ما تنتجه من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الاعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلوروني فى الجزيئى .

**٢-١- الثبات الطبيعي : Physical stability :**

حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتهما المختلفة من البقاء لمدة طويلة فتتميز بفترة بقاء طويلة ( Long Residual Effect ) خاصة بين

حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلى مدة تتراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقى في المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها في المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة .

٢- مركبات تتمتع بكونها فقيرة الذوبان في الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبي (Relative stability) بين ٠.٠٢-١.٢ جزء في البليون (part per billion) في نفس الوقت تكون وبدرجة عالية في المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر في هذا الصدد التنويه إلى دورها البذي تلعبه في إتلاف (violate) الجهاز العصبي كسموم عصبية لأمسية (Contact Neuro toxicant) من خلال أضرارها الدهنية في أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل إنتشارها بالأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئي : زيت / ماء ( $\pi$  : Oil / Water - partition constant) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية اللبوفيلية (Lipophilic Properties)

وتتضمن الصفة السابقة على أفراد عائلات هذه المجموعة من المركبات خاصية التراكم الحيوي (Bioaccumulation) في الأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدي بدوره لتضخم حيوي (Biomagnification) حتى تصل في النهاية لأنواع الكائنات الحية الراقية والمتربة بقمم السلاسل الغذائية ( Food chains : webs)

فتركيزه الحيوي (Bio concentrations) في الحيوانات والنباتات بالبيئة المحيطة ، وجدول رقم (١٧-١) فعل مبيد المثال مركب دوت (DDT) ومما كنفاته (Analogous) كمركب دد (DDE) ذو معامل التجزيئي العالي بين الدهون والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره في الاختبارات الكلينيكية ( السريرية ) ولهذا يتركز في دهون اللحوم والألبان ومنتجاتها والبيض وقشور بيض الطيور كما تتركز في لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن .

جدول رقم (١٧-١) : التركيز الحيوى لمركب دنت ومتبقيات في الحيوانات  
والنباتات بالبيئة :

كمية المتبقيات		الكائن الحي الموجود بالمكون	المكون البيئى
القيمة القصوى	القيمة الدنيا		
٠,٦٧	٧٣	ديدان الأرض	التربة:
٠,٣١	٢,٨١	الخنافس	
٢,٣٣	٣,٧٠	البزاقات (Slugs)	
٢٠٠	١٠٠٠٠٠	(sea squirt)	المياه:
-	٧٨٠٠٠	أرانب برية (sea hare)	
٦٠	٧٠٠٠٠	بطلينوس (حيوان رخوي) Clam	
٢٨٠	٢٨٠٠	روبيان :جمبري (Shrimp)	الغذاء:
-	١٤٤	سرطان مائي (Crabs)	
١٧	٩٧	سمك (cray fish)	
-	١٤٨٠	القواقع (snails)	
٢٥٠	١٦٦٦٦	بلاكتون (plankton)	
٥	٨٩٩٣٠٠	الأسماك (fish)	
٠,٣٤	٣٣	الطحالب (Algae)	
٠,٤٥	١٠٠,٠٠٠	النباتات المائية (aquatic plants)	
-	٢,٩١	طاير الحجل (pheasants)	
٢,٦	٤,٥	دوك الخشب (wood cock)	
-	٢,١	عقاب :نسر أصلع (bald eagle)	
-	٠,١	الدماغ (Brain)	
-	١,٩	الكبد (Liver)	
-	٣٥,٧	الدهون (Fats)	

و توجد وكذلك متبقياتا وبتركيز  $10 \times 10^{-6}$  جزء في المليون (وتزداد نسبتها في الغبار الجوي فتصل ٣ وجزء في المليون في حين تصل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة  $10 \times 10^{-4}$  جزء في المليون والمياه المالحة بالبحار  $10 \times 10^{-6}$  جزء في المليون وبالتربة بصفة عامة  $10 \times 10^{-2}$  جزء في المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل في بعض الاماكن الى ٢ جزء في المليون) وإذا ما أخذنا في الاعتبار في هذا الصدد درجة الثبات العالية والتي تتراوح لبعض أفرادها من ٣٠-٤٠ سنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظام البيئي (Environmental components) والتراكم الحيوي فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التي تصل إليها تلوث مكونات النظام البيئي .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقات العطرية (Aromatic rings) في التركيب البنائي لجزيئاتها مما يشير لأهمية الارتباط بين هذه الحلقات واستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوي (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيميائي (Biochemical receptor)

٣- تتمتع مركباتها بانخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظة (Volatilization rate) حيث يصل إلى  $10 \times 10^{-5}$  مم ز / ٢٠م

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافر في تركيبه بنائية لجزيئي فغالبا ما نتيج له أثر متبقي طويل في الوقت فإتها تظهر شكل وحجم جزيئي معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئي وأثر ذلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصوله لمكان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوي أو البيوكيميائي والذي غالبا ما يكون بروتيني إنزيمي (يتربك في بنائه الأولى من سلسلة بيتيديدية طويلة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطة ببعضها بروابط بيتيديدية وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوي والثالثي : البعد الثالث الفراغي المخصص ، حيث تنشأ عن تدخل وتفاعل جزيئي المركب مع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible)

تتراوح بين روابط تساهمية أشتراكية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مول  
وهى أقوى من قوى التجاذب الإلكتروستاتيكي لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلب  
صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non-covalent bond) لها  
فرصة التفكك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثل قوى الارتباط  
الأيونية وثانية القطب .

#### ١- عائلة مركب الدنت ومتشابهاته ومماكناته (DDT, Isomers and Analogues)

إستخدام مركب الدنت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية  
طويلة فى مجال مكافحة الآفات الحشرية والحيوانية علاوة على إستخدامه فى  
مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائية  
(Epidemiology disease vectors) كالتيغود والكويرا والملاريا والطاعون وشجع  
ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للتثبيبات والحيوانات ذات الدم الحار  
(Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحري المعجزة أثناء الحرب  
العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث أستخدم أثناء الحرب تعفيرا على  
على رؤوس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمراض ( القمل -  
البراغيث ) لحمايتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنود  
التحالف حتى ظل إستخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ منه يوميا (Allowable Daily  
Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الدنت ومتشابهاته ومماكناته بالشخص  
الأمريكي ٠.٠٣ مللج / ٧٠ كج / يوم .

وكما سبق فمتبقيات هذه المجموعة من المركبات تؤثر كثيرا على  
الصفات الطبيعية والكيميائية للتربة كما تؤثر على الميكروفلورا بالتربة كذلك  
فلها تأثير سئى على الطيور والأسماك والأعداء الحيوية (Natural enemies)  
لانتشارها فى الهواء الجوى ، جدول رقم (١٧-٢) .

وكما سبق نقرز هذه المركبات ومتبقياتهما بلبن الأمهات الثدييه  
لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلى الأجنة .

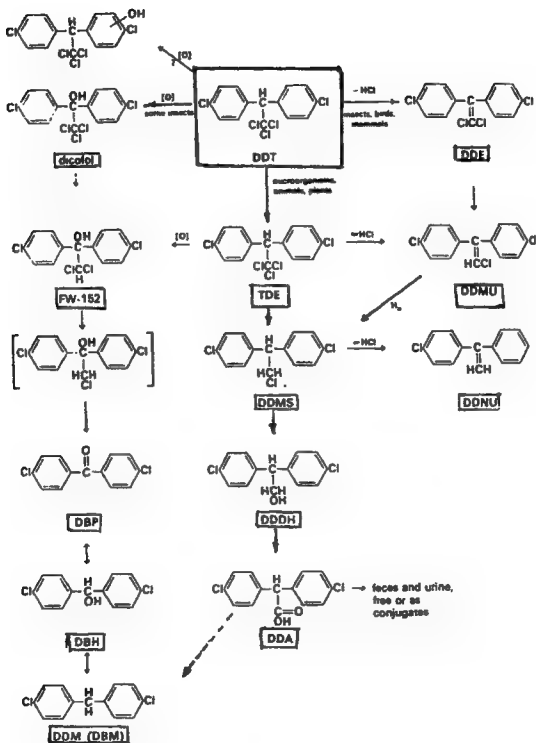
جدول رقم (١٧-٢): تركيز السموم الهيدروجينية العضوية الكلورية في الهواء :

هواء مدينة Barbados (Risebrough) 67	هواء مدينة لندن (Abbott, 1966)	المركب
$10^{-1} \times 4,5$	$10^{-1} \times 3,8$	بارا-بارا-دلت (p,p-DDT)
$10^{-1} \times 1,4$	$10^{-1} \times 7,1$	بارا-بارا-دديا (p,p-DDE)
$10^{-1} \times 0$	-----	أورثو-بارا-دلت (o,p-DDT)
$10^{-1} \times 4,3$	$10^{-1} \times 3,8$	بارا-بارا-دديا (p,p-DDD)
$10^{-1} \times 0,4$	$10^{-1} \times 2,6$	بيلدرين

وتتحدد مسارات إنهيار أفراد هذه المجموعة (Degradation pathways) سواء أكان إنهيار طبيعي : تحول طبيعي (Transformation) أو تحول حيوي (Metabolism : Biotransformation) في مسارات هي شكل رقم (١٧-١) :

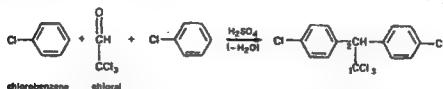
- أ- مسار هدمي بنزع جزيئي كلوريد الهيدروجين (Dehydrochlorination) وذلك لقرب ذرة الكلور من ذرة الهيدروجين سواء أكان الهدم بفعل العوامل البيئية أو الكائنات الحية المختلفة خاصة الهدم نتيجة الفعل الميكروبي (Microbial effect) أو بفعل إنزيم الديهيدروجينيز .
- ب- مسار هدمي بإزالة ذرة الكلور أو أكثر (Dechlorination)
- ج- مسار هدمي بإدخال مجاميع هيدروكسيلية (Hydroxylation) والذي يؤدي لزيادة القطبية لأفراد هذه المجموعة وهو بدوره ما يسهل هدم المركب لمركبات أخرى غالبا ما تكون أكثر قطبية تمهيدا لإخراجها من الجسم مثل المماكن ددا : (DDA)



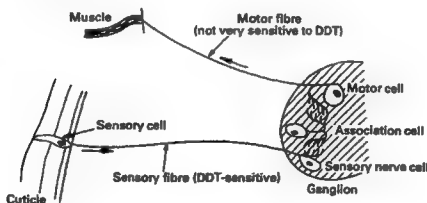


شكل رقم (١٧-١): مسارات هدم مركب الـ ددت

ويلعب مركب الددنت كمركب غير مسبوق ومثابهاته (Isomers) ومماكناته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) على محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبية المحركة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية ) ، شكل رقم (١٧-٢) حيث تعزى سميتها لنفاذها وانتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حث غشاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة ومن المثير للدهشة أن أول من خلق هذا المركب هو الطالب زيدلر سنة ١٨٤١ ولم تكتشف خواصه المامة إلا على يد الباحث Paul Muller سنة ١٩٣٩ بشركة سييا جيجسي بسويسرا .



وكما سبق فجزئيات هذه السموم ذات سمية منخفضة للتدبيبات ونوات الدم الحار وسمية عصبية لامسة عالية للكائنات الحية المستهدفة كالحشرات والأكاروسات والحلم وناقلات الأمراض الوبائية فتؤدى لاثارة زائدة (Hyper excitation) كالارتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية وطرفية (central and periferal convulsions) وتختبط فى الحركة مع تكرار الوقوع ثم تنفذ الحركة ببطئ فشلل فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل فى عضلات التنفس .



شكل رقم (١٧-٢): شكل تخطيطي يوضح القوس الإ انعكاسى (Reflex arc) والليفة الحسية الحساسة لمركب ددنت

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر في صورة نوبان مجارى الألياف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقد العصبية وتكتل الكروماتين النووي بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجي وتخريب الالتقادات العصبية العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرها على الجهاز العصبي والمؤدى لتدهج معوى (Gastro Intestinal Irritation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجهاد (Fatigue) وأنيميا تؤدى لصداع (Headache) لإضطراب المخ ومراكز الحركة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات في صورة موت موضعي (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللبن .

وكما سبق فللمركب الدتد خاصة درجة ثبات عالية جدا (High stability) فتصل فترة بقاء مخلفاته لأكثر من ٤٦ سنة فكانت الكمية المتبقية من مخلفاته على الأسطح بعد مرور ١٧ سنة هي ٣٩% من الكمية الأصلية وبجانب الأثر المتبقى الطويل فله ضغط بخارى منخفض فيبلغ  $2.5 \times 10^{-1}$  نيوتن / $2\text{م}$ .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الى مرتبة السمية الاولى (Class : I) وهو شديد السمية جدا (Extremely toxic) فتبلغ قيمة أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (Maximum Allowable Concentration : MAC wz) هو ٠.١ ملج/م<sup>٣</sup> هواء ويبلغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المستخدمة فى الشرب أو فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠.١ ملج / لتر ماء

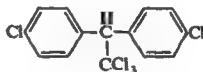
أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو مياه الشرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠.٠٠٥

وتتراكم جزيئات المركب حيويًا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورة البالغه على صحة الرضع الصغار فمستوى الأمان المسموح به باللبن ٠.٠٥ وباللحوم ٥.٠ وبالحبوب ٠.١ ملج / كج ( جزء فى المليون ) .

ولمركب الددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاعليته البيولوجية بانخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع ذوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك . ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة سميتها وثباتها وهى :

#### ١- المتشابه بارا-بارا-ددت (P,P-DDT):

- حيث يكون موضع ذرتي الكلور بالحلقين فى الموضع بارا
- وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغم (LD<sub>50</sub>) ٢٥٠ ملج/كج
- فهو أعلى المتشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لأمس يؤثر على إنزيم ATP-ase
- وتبلغ نسبته فى المركب من ٦٥ - ٨٥ %
- أما فترة بقاء ٩٥ % من متبقياتته (10.95) هى ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هى روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-Cl) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأكل إلي ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها .



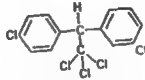
1,1,1-TRICHLORO-2,2-BIS(p-CHLOROPHENYL)ETHANE

- يتراكم المتشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لأصغارها بلبن الرضاعة .
- ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI : Allowable Daily Intake) هو ٠.٠٢ ملج / كج / يوم
- يتحول (يمتج) حيويا فى الثدييات (Mammals : M) وتحت الظروف البيئية تحولاً طبيعياً (Transformation) كما تمثله المعاملات التالية :



## ٢- المشابه أورثو - بارا - ددت (O,P-DDT):

- حيث يكون موضع إحدى ذرتى الكلور بالحلقتين فى الوضع أورثو و الثانية بالوضع بارا
- والمشابه أورثو بارا أقل فى سميته من المشابه الأول بارا بارا- ددت
- تبلغ نسبته بالمركب ١٠-١٥ %



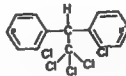
1,1,1-Trichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl) ethane.

(p,p'-DDT)

- والمشابه أورثو - بارا أقل ثباتا من المشابه بارا- بارا حيث يبدأ فى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤م
- يتحول حيويا ( يمثل ) بالتدبيبات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

## ٣- المشابه أورثو أورثو- ددت (O,O-DDT) :

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بكلتا الحلقتين بالموضع أورثو
- ٢و٢- بمن ( أورثو كلوروفينيل ) ١,١,١ - تراى كلوروايثان  
[2,2-bis ( O-chlorophenyl ) 1,1,1-trichloro ethane]
- أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ١% درجة انصهاره ٩٣° %



1,1,1-Trichloro-2,2-bis(o-chlorophenyl) ethane

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئى ( Structure design ) دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل بين تصميم هذه التركيبية والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئى :



$$L + Z + Y + X = \text{أى الحجم الكلى للجزيئى}$$

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئى حجم حرج وأى إنحراف عنه يسودى لإختفاض التفاعل المتداخل وبالتالى السمية لعدم حدوث إنطباق ( Fitting ) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لم يكن مطاوع (Flexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work) فعند استبدال المجموعة (X) أو (Y) بالمجموعة (M) والمتمثلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدى لتغير فى سمية المركب أما عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكبر من ذرة الكلور و عند استبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الأصغر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياح سمية المركب .

وباختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب دنت ولهم نفس التركيبية البنائية العامة حيث (X) و (Y) مجاميع هالوجين أو ألكوكسى أو ألكيل أو ثيو ألكيل ، ثم حساب معاملات الإحتدار لها وقياس معامل الإرتباط بين التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافة المنشط بسبرونيل بيوتوكسيد (piperonyl butoxide) ثم الحصول على المعادلتين :

$\bar{r}$	$\bar{s}$	$\bar{n}$	
٠,٧٢٦	٠,٤٠	٢٥	$1,70 + E_{\text{مج}} 1,02 + 3,24 = LD_{50}$ لو
٠,٨٧٤	٠,٣١	٢٥	$٠,٨٥ + E_{\text{مج}} 1,٨٥ + ٢,٦٩ = LD_{50}$ لو

حيث وجد أن أعلى ارتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) و (E's) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئي الفراغي والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضي والقاعدي للإسترات :

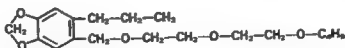
$$\text{ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = لو } a(K/K_s) - \text{لو } b(K/K_s) - P^* \delta^{\circ} \quad (\text{Esteric Substitution constant : Es})$$

حيث : K . K<sub>0</sub> هي ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل والمستبدل : P\* هي ثابت التفاعل ويمثل لقيمة (P) بمعادلة هامت حيث تأخذ العلاقة بين النشاط التركيبي والفاعلية (Es) شكل قطع مكافئ (Parabolic) شكل رقم (١٧-٤)

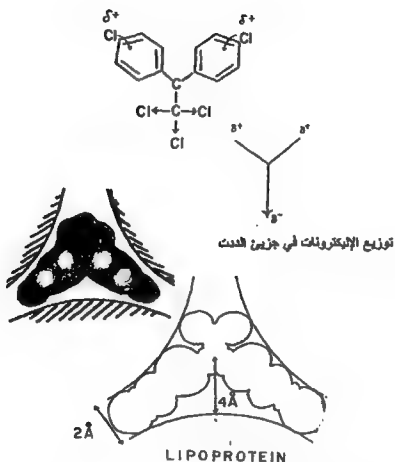
مما سبق نستنتج أن مأكثات مركب الدنت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وباعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

$$\text{ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = لو } b(K/K_s) - P^* \delta^{\circ}$$

ولقد لوحظ أن إستخدام المنشط بيرونيول بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبط قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذي يمثل جزيئي المركب تأكسديا فتظهر فاعلية الجزيئي بتثبيط النظام الإنزيمي المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتي تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .







إطباق جزيء الدنت على جزيء الليوبروتين

شكل رقم (١٧-٤): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إطباق مماكنات الدنت والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الدنت ومماكنه بارا- إيثوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إطباق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة ، فالخط الواصل ( المتصل ) ، شكل رقم (١٧-٥) يشير لقوى فان درفالز والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئى الدنت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتدخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنة المنتقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث

تكون الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية -  $CCl_3$  أو الداي كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا في قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحدث جزيئي دلت القناة لتظل مفتوحة فتفقد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندر فالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتي تتوفر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهي قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغي فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئي ، وتلعب هذه القوى دورها في التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية. وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئي تنخفض قوى فان در فالس لصغر مساحة حجم الجزيئي فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات. والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الارتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحسي السالب (Inductive effect : - I)

ويعتمد إنتشارها على تجزئتها أى على معيار ثابت التجزئي زيت / ماء (Oil / water Partition Constant :  $\pi$ ) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيلية) حيث :

$$a + p = CP_x$$

حيث :  $p$  : معامل التجزئي زيت / ماء و يصنف ليبوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئي .

$C$  : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة

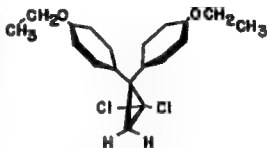
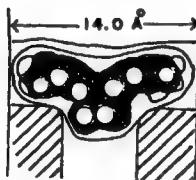
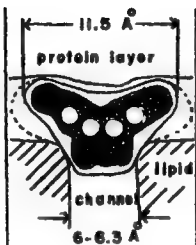
$a$  و  $b$  : ثوابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة أخرى هي :

$(\pi) = - \log P_x$  (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)

حيث :  $P$  : معامل تجزئي أوكتانول/ماء

$\pi$  : مماكن لثابت هامت



شكل (١٧-٥) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الأكوكسي السالبة ثنائية القطب

ومن المناقشة المقتضبة السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزئى  
يؤدى إلى تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل  
الثلاثة معا مما يؤثر بدوره على درجة السمية :

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلفتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدى  
لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعاً للتسلسل التالى :

فلور < كلور < بروم < يود

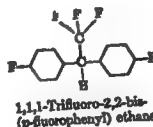
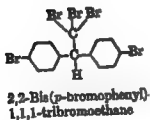
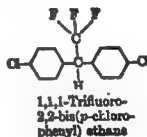
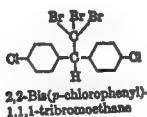
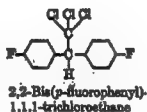
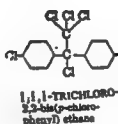
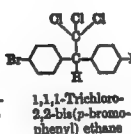
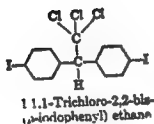
إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة القطر الذري لذرة الهالوجين

حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الدنت لكنه يتأذرت  
(Hydrated) علاوة على أنه عالى السمية للتحييات وذوات الدم الحار .

- أما بالنسبة لمجموعة التراى كلورو إيثان فوجد أن سمية المركب تصل  
أقصاها تبعاً للترتيب التالى أيضاً :

الفلور < الكلور < البروم < اليود < الميثيل < الميثوكسي < النيترو < السيانيد

مع الأخذ في الاعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئي الـ ددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هي في الواقع مأكانات للمركب تتفاوت في درجة سميتها تبعاً لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل و حجم و الوزن الجزيئي للممثل الناتج :





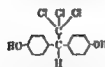
2,2-bis(4-chlorophenyl)-  
2,2-bis(4-bromophenyl)-  
1,1,1-tetrachloroethane  
( $\alpha,\alpha'$ -DIBT)



2,2-bis(4-trifluoromethylphenyl)-  
1,1,1-tetrachloroethane  
( $\alpha,\alpha'$ -DHTT)



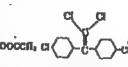
2,2-bis(4-phenoxy-1,1,1-  
trichloroethane)



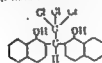
2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-  
1,1,1-tetrachloroethane



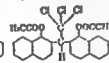
2,2-bis(4-oxocyclohexylphenyl)-  
1,1,1-tetrachloroethane



2,2-bis(4-methylphenyl)-  
1,1,1-tetrachloroethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(1-hydroxy-  
naphthyl) ethane



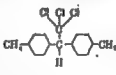
1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(1-oxo-naphthyl) ethane



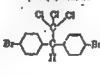
1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(2-hydroxy-  
naphthyl) ethane



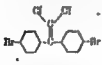
(1,1,1-Trichloro-2,2-  
bis(1-hydroxy-3-propenyl) ethane)



1,1,1-Trichloro-2,2-  
bis(p-ethyl ethane)



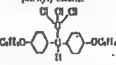
1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(p-bromophenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-2,2-  
bis(p-bromophenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(p-methoxyphenyl) ethane

وبناء على الإستبدالين السابقين تناول كثير من العلماء شرح آليات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي و الفراغي و هي :

• نظرية لاونجر (Lounger theory) :

حيث أعزيت سمية مركب الدنت إلي الموائمة العالية بين جزيئي المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمج بعض الليبيدات الهامة في الخلية العصبية والتي تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئي المركب على :

١- مجموعة ٢,٢ - هس بارا - كلوروفينيل :

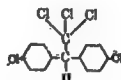
ولقد إعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئي نتيجة إرتباطها بالجزيئي البروتيني في غشاء محور العصب ( Axon membrane ) . ولهذا يؤدي الإختلاف في موضع ذرتي الكلور بها إلي تكوين مشابهات (Isomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية من المشابه : ميتا - ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو .



أورثو-أورثو



ميتا-ميتا



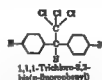
بارا-بارا

ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيئ المركب حول محوره وهو ما ينتج للمركب السام أو الملوث تثبيث نفسه جيداً علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو كالتالي :

بارا - بارا أكثر قي حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو - أورثو .

أما عند إحلل هالوجين آخر غير الكلور بالموضع بارا -بارا أعطى تماثلات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متقاربة كما يلي :

المماكن : بارا-بارا فلور < المماكن : بارا -بارا كلور < المماكن : بارا-بارا بروم < المماكن : بارا -بارا يود .

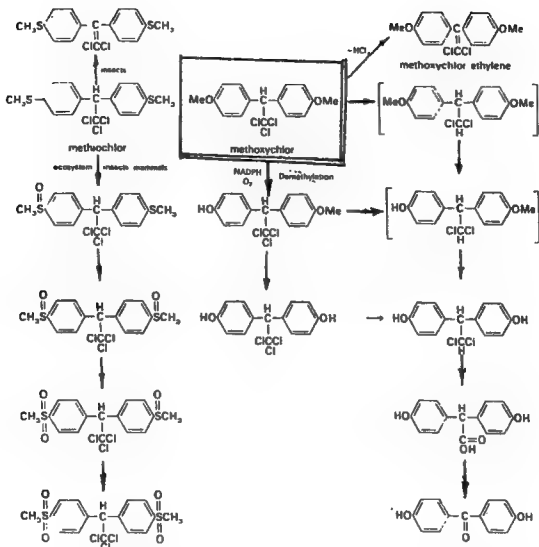


د. عبد القادر

وهو ما يتشعب مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعلية البيولوجية) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين التركيب الكيميائي في الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها ) والفاعلية البيولوجية .

أما عند إستبدال الكلور بمجاميع أكثيل أو ألكوكسى فتزداد لتكوين مأكلمات تتفاوت في درجة سميتها حيث كان أفراما هو إستبدال الميثوكسى ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) حيث تكون المركب ميثوكسى كلور (Methoxychlor) ، شكل رقم (١٧-٦) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ( $\text{LD}_{50}$ ) ٦٠٠٠ ملغم/كجم وهو سم لأمس عصبي يتميز بصدمة عصبية سريعة عن مركب دنت ( $\text{Knock down}$ ) كما أن له تأثير معدى . وتبلغ سمية ٥٠ / ١ من سمية مركب الدنت و لكنه يتميز عن مركب الدنت بأنه لا يفرز بالبن كما يتركب دنت سواء بلبين الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنه لا يترام بالأنسجة الدهنية مما أدى لإستخدامه في مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يؤدي مركب ميثوكسى كلور إلى خال في الأداء الوظيفي بالمحور العصبي كما أنه يبطئ إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠.٠٤ جزء في المليون )

أما مستوى تركيزه و الذى لا يحدث أى تأثيرات (No Effect Level : NEL)



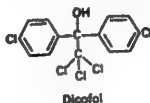
شكل رقم (١٧-٦): نمط تمثيل مركب الميثوكسي كلور بالثدييات (الفئران) و الذباب في النظام البيئي

جزء في المليون أما حد التناول اليومي المقبول : (Acceptable Daily Intake : ADI) فهو ٠.١ ملج / كج من وزن الجسم .

أما عند إستبدال ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢



بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركب الكلثيس أو الديكوفول (Kelthane Dicofo) و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) ٤٩٥ ملج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامن و متفرد في فاعليته لكل اطوار الحلم كذلك فعال للقراد و أكاروس النخيل (Miticide) ويتميز بآثره المتبقي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات

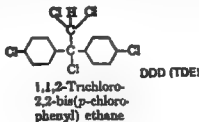


أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فيبلغ ٠.٠٢٥ ملج /كج / يوم  
أما مستوى الأمان المسموح على الخضر ٠.٢ و بالثمار و الموالح ٢.٠ و  
بالثاي ٥.٠ جزء في المليون . ويحتل سريعا بالوسط القلوى .

## ٢-مجموعة تراي كلورو إيثان:

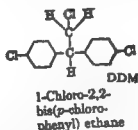
وهي مجموعة مذبذبة للدهون بالمحور العصبي (neuro axon) فتوجد بذلك التأثير اللامن للمجموعة فتذيب سطحه و تشوهه فتتخفف نفاذية أيون الصوديوم للداخل أي تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لذا فعلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و عالية فأى إستبدال بهذه المجموعة يؤدي لتغير واضح في مستوى السمية للجزيئي

٢-١-إحلال ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدي لتكوين المماكن (DDD) 1,1-dichloro ethane 2,2-bis (p-chloro phenyl):



وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران المعاملة عن طريق الفم ( $LD_{50}$ ) ٣٤٠٠ ملج / كجم من وزن الجسم قسميته تبلغ ١٠ / ١ من سمية مركب الددت و مقاوم للتحلل الضوئي الهادم له تأثير الأشعة فوق البنفسجية و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبي لأمس (Contact neuro poison) وتكون أعراض السمية الحادة في صورة نعاس (Lethargy) ويدون إنتقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون في صورة ضمور في قشرة : لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخریب في الكبد علاوة على باقي أعراض مركب الددت.

٢-٢-أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تراي كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن دم (2,2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM) وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران عن طريق الفم ( $LD_{50}$ ) ٤٧٠٠ ملج / كجم ٧٠٠ و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية .

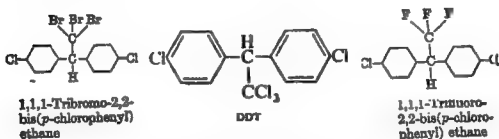


٢-٣-أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراي كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان [2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane]

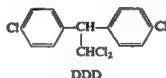


٢-٤- أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراي كلورو إيثان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة في درجة سميتها تبعاً لنوع الهالوجين و المتوقع علي نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالي :

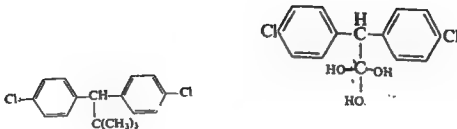
مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن البروم و الأخير أكثر سمية عن مماكن اليود



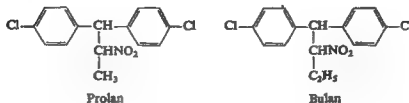
٢-٥- أما عند إزالة جزئى كلوريد الهيدروجين من جزئى السدنت يتكون المماكن ددا [2,2-bis (p-chloro phenyl) 1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو مماكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتي تعيق حرية جزئى المركب حول محوره (Rotation)



٢-٦- أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl<sub>3</sub>) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلور ١,٨ أنجستروم ) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم ) أو بثلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجستروم ) أدى لتكوين مماكنات متآدرته و أقل سمية .

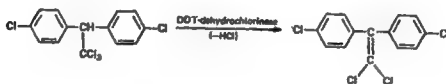


٢-٧- أما عند إستبدال مجموعة تري كلورو إيثان ( $\text{CCl}_3$ ) بمجموعة نيترو بروبان ( $\text{Nitro propane}$ ) أدى لتكوين مماكن البرولان 2 (2,2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro propane : Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ (LD<sub>50</sub>) والمركب أكثر فاعلية من مركب الددت في مكافحة المن و التريس وله أثر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمل كمسم عصبي لامس . أما عند إستبدال مجموعة تري كلورو إيثان ( $\text{CCl}_3$ ) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان 2-nitro 2,2- bis (p-chlorophenyl) [ butane : Bulane] وهي أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مع المركب السابق وينسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب :



• نظرية مارتن ووين (Martin & wine theory) :

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزيئى و المؤثرة على مستوى السمية سواء بالتأثير الإليكترولىتى أو بعامل الذوبان فى الليبيد .  
فمجموعة التراى كلورو إيثان هى المسببة للسمية حيث يعد دخول جزيئى المركب ووصوله إلى مكان التأثير ينطلق منها جزيئى كلوريد هيدروجين (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلك أن مركب ٢٠٢-هس (بارا-كلورو فينيل ) ٢ و ١ و ١-تترا كلورو إيثان مركب غير سام لعدم قدرته على إنفراد جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائى ولكن ظهر هنا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢ و ٢-هس (بارا - كلوروفينيل) أو ١ و ١-تتراى ميثيل إيثان سام بالرغم من عدم قدرته على إطلاق أو ينفود منه جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية



• نظرية ريمشneider وأوتو (Riemschneider & Oto) :

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بجزيئى مركب الدنت و متشابهاته ومماكناته :

١. تمتع الجزيئى بدرجة ذوبان فى الليبيدات مع وزن جزيئى يتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠ .

٢. درجة إنصهار أقل من ١٨٠ م .

٣. نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة ( مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى )  
 ٤. توافر الشكل النمذجى للجزيئى والمرتبط بحرية الدوران الكاملة لحلقى الفينيل ومجموعة القراى كلور إيثان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أرثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلى فجزئيات داي كلورو إيثلين ( حيث الرابطة الزوجية ) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

#### • نظرية هيرست (Herst):

حيث أشار هيرست لوجود أعاقة أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الددت ومشابهاته أو مماكناته مثل :

١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيدز
٢. إنزيم الكاربونيك إنهدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزيئات المركب فى فوسفوليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إتطابق الجزيئى والمتماكب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكيميائى) مما يؤدى بدوره فى النهاية إلى زيادة إستهلاك الأكسجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائده والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلكوز فتنتج الأجسام الأمسيتونية بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستنزاف إحتياطى الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهري بالمحتوى النيتروجينى الغير بروتينى مما يدل على تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائى الناقل للسبالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلى الصورة الحرة . وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد

المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشرات فلقد وجد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح .

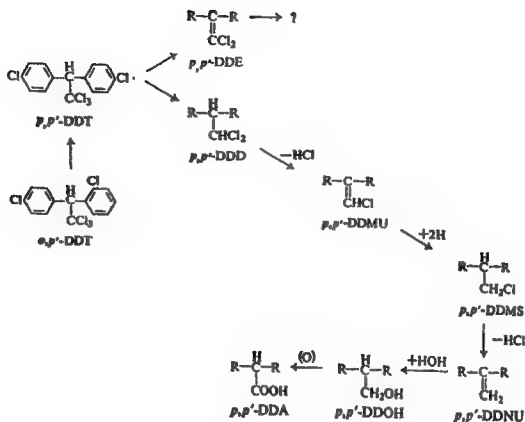
تمثيل أفراد عائلة مركب الددت (D DT- Family Metabolism)  
يتم تمثيل أفراد عائلة مركب الددت بالكائنات الحية الفقارية و  
اللافقارية (حشرات) إلى مشابهات (Isomers) ومما كانت (Analogus) متفاوتة  
في درجة سميتها العصبية والتي تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجانبية  
لجزيئات المركب وممثلاته ومما كانته تجاه المستقبل الحيوي أو المستقبل  
البيوكيميائي و يتم تمثيلها في ثلاث اتجاهات أو مسارات هي :

١-الديهيدروكلورة (Dehydro chlorination) :  
وهو مسار هدمي حيث يتم إنفصال جزيئي أو أكثر من كلوريد  
الهيدروجين وتتكون نواتج سميتها منخفضة وتتم هذه العملية في وجود إنزيم  
ددت-ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochlorinase) أو بفعل العوامل البيئية  
(حرارة و رطوبة و أشعة فوق بنفسجية ) .



ولقد لوحظ أن وجود مركب (WARF) في وسط التفاعل ينشط أو يعوق  
نشاط هذا الإنزيم الممثل للددت مما يؤدي لزيادة ثبات المركب و تنشيطه  
وغالبا ما تتم بعد هذه العملية عملية اختزال للجزيئي فيتكون المماكن  
(DDMS) و الذي يفقد جزيئي كلوريد هيدروجين آخر ويتحول للمركب  
(DDNU) ثم مركب (DDOH) ثم إلى المماكن (DDA) شكل رقم (١٧-٧) .



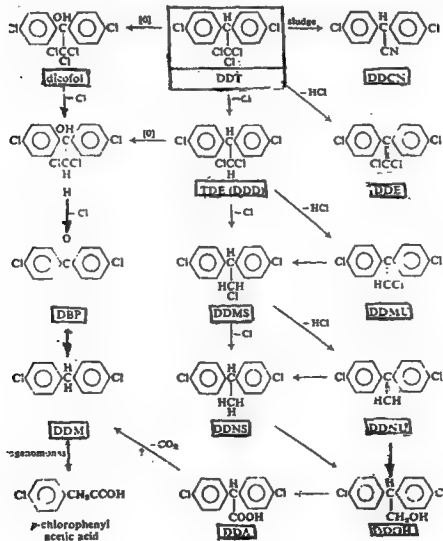


شكل رقم (٧-١٧) : إنهيار مركب الـ دلت في أنسجة الثدييات

٢- اتجاه الأكسدة إلى الإيبوكسيدات : (Epoxydation)  
وهنا تتكون ممثلات مؤكسده أكثر نشاطا وسمية

### ٣- التحليل المائي (Hydrolysis) :

حيث تتكون نواتج ذائبة في الماء تخرج بسهولة من الجسم (Elimination) من خلال إدخال مجاميع هيدروكسيلية تؤدي لزيادة قطبية الجزيئي و بالتالي زيادة درجة ذوبانه مما يسهل إخراجه تمهيدا لطرحه عن طريق البول خارج الجسم كالمكان (DDA) أو إستمرارية هدمه . و إختيارية هذه المركبات وصفاتها التوكسيكولوجية تعتمد علي اتحاد مسارات التمثيل فأغلبها مركبات ذات سمية متوسطة للإنسان والحيوان وقليل منها ذو سمية عالية . أو عن طريق إزالة أو إستبدال ذرة كلور أو أكثر بمجموعة تراسي كلورو إيثان فلما قل عددها نقل السمية كما بالمكان دد و ددم (DDM & DDD) :



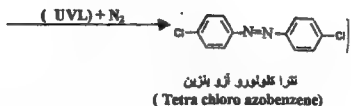
## الإجهار الضوئى للدند ومشابهاته و مماكناته ( Photodegradation: Phtolysis)

تحدث عمليات التحلل الضوئى لجزيئات عندما تكون محققة خاصة أثناء تخفيفها بالماء عند التطبيق (Application) وعند الدراسة المعملية للإجهار الضوئى تجري بالنسبة للمادة الفعالة المنبقيية (Active pure ingredient) فى الماء بأنواعه المختلفة وقد يستخدم كمية قليلة من المذيب المناسب لزيادة معدل الذوبان ولكن لا تتعدى ١٠.٠ % ) وذلك بغرض دراسة حركية التفاعل وتعريف نواتج التحول وفترة نصف الحياة .

ويلاحظ أن الأشعة التى تصل من الشمس إلى الأرض لا تظهر فيها أشعة أقل من ٣٠٠ نانوميتر لأن الغلاف الجوى للأرض يحجزها .

وأهم عامل يؤثر فى مقدرة تأثير الأشعة على الجزيئات هو وجود الجزء المستشعر من الضوء (Photo sensitizer) أى الجزء الكيميائى من المادة الذى يسهل إنتقال الطاقة من الضوء لجزيئى السم المستقبل .

كذلك وجد أن الريبوفلافين (Riboflavin) يستشعر عملية الإجهار الضوئى لمركب ٢-٤-D ( 2,4-D ) كذلك فالبنزوفينون و الريبوفلافين فوسفات (FMN) مواد مستشعرة لدراسة التحلل الضوئى للمسموم كذلك وجد أن وجود منبقيات مركب أباث (Abate) و الديلدرين (Dieldrin) والفينيتروثيون (Fenitrothion) والفينوثيازين و الألدرين و الروتينون و الدند تعمل كمستشعر للضوء وعموما يؤدى تعرض منبقيات الدند للأشعة (للضوء) إلى إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئ ( Intra molecular rearrangement ) أو تحدث إزالة لذرة الكلور من خلال عملية ديهلجنة (Dehaligenation) فيتحول مركب الدند إلى بولمر ثنائى (Dimer) أو إلى تترا كلورو أروبنزين (Tetra-chloro azobenzene).

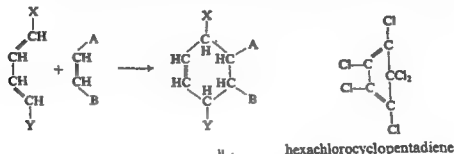


- أما تمثيل مركب الدنت بالكائنات الحية الدقيقة فنجد أنها تتحصر أساساً في المسارات التالية ، شكل رقم (١٧-٨) :
- ١- الدهيدروكلورة (Dehydrochlorination) : وذلك من خلال نزع جزيئي كلوريد الهيدروجين
  - ٢- الأكسدة (Oxidation) وذلك من خلال هيدروكسلة المركب وذلك من خلال إحلال مجموعة هيدروكسيل محل ذرة هيدروجين المعلقة بذرة الكربون رقم ٢
  - ٣- الإختزال : (Reduction) و الذي يتم بنزع ذرات الكلور من مجموعة تراي كلورو إيثان و إحلال ذرات هيدروجين تدريجياً محلها فينتج على الترتيب المماكن ددد (DDD) و المماكن ددم (DDM) وأخيراً المماكن دد إيثان (DD Ethane) .

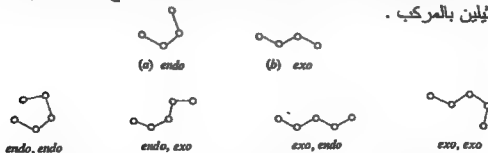


## ٢- عائلة الميكلو والبولي سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes)

تتميز أفراد هذه العائلة من السموم بتركيبية كيميائية بنائية حلقية متميزة بوجود قطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) علاوة على وجود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية من الثبات (High stability) مما يضفي عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة والأشعة والרטوبة...والكيميائية وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفي ليدلز الدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطة الزوجية إلى المركبات المحتوية على رابطتين زوجيتين: مجموعتي داين (dienes)

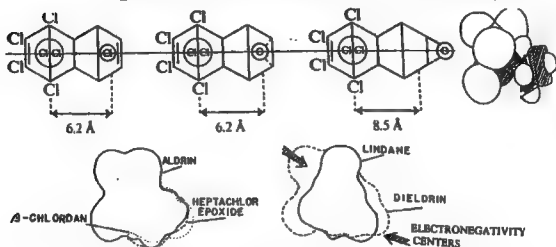


كما تتميز هذه المجموعة بوجود مشابهات لتركيبها البنائي الفراغي سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضع قطرة الإندو ميثيلين بالمركب .



وتتمتع كذلك أفراد هذه المجموعة بوجود مركزين ساليين بالجزئى بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية

وأثرها على السمية والمسافة بينهما في حدود المسافة بين شحنتي المستقبل ، كذلك لوجود قطرة الداي كلورو إيثيلين كذلك تتمتع معظم جزيئاتها بصفة التماثل في تركيب جزيئاتها البنائي تتوزع أفراد هذه العائلة في مكونات النظام البيئي من هواء وماء وتربة وهو ما يمثله الجدول التالي :



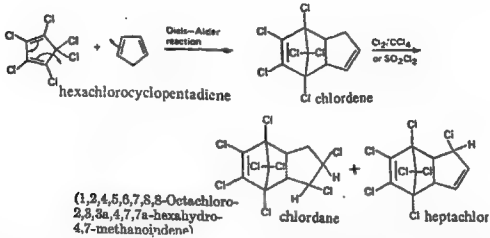
جدول رقم (١٧-٣) : مستوى متبقيات المسموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئي	عائلة مركب الدلتا	عائلة الميكلوداين	عائلة مركب سلايس
هواء	١٣-١٠	١٨-١٢	١١-٥
ماء	٢١٠-١٢	٧-١	٢٣٠-١٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	٢٠٠٠-٥٠	١٥٠٠-١٠	٥٠-١
	٣-١٠x	٣-١٠x	٣-١٠x

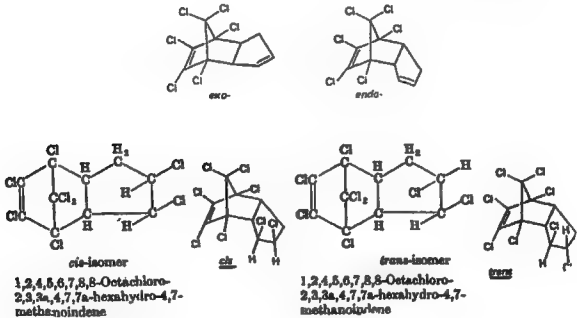
مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائي ودرجة السمية فجانب احتوائها على قطرة الميثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائي ثلاثي الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إبيوكسيد). وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم: التضاعف الحيوي (Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF)

# ١-مركب الكلوردان (Chlordane) :

أول المركبات التي تم اكتشافها وتخليقها وتحتوى على هذه التركيبة المتميزة فحضرة العالم Hyman ولم يدرى بخواصة السامة إلا عندما أظهرها العالم Kears ويخلق للمركب بالتفاعل التكتيفي التالي تبعا لتفاعل ديلز ألدر :



ولمركب الكلوردان متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو ( Endo & Exo isomers ) :





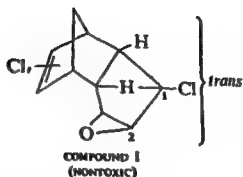
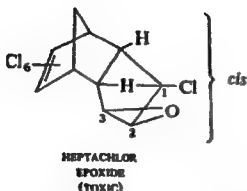
ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class: I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار (warmed blooded animal) أى على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبي (Neuro toxicant) له تأثير لامس و معدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) = ٣٣٥ ملج/كجم فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD<sub>50</sub>) = ٨٤٠ ملج /كجم وأقصى تركيز مسموح (MAC<sub>w</sub> : Max. Allowable Concentration) يتواجد فى مياه الشرب و المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ ملج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح يتواجد فى هواء منطقة عمل (MAC<sub>wz</sub>) هو ٠,٠٠٢ .

أما حد تناول اليومى المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) : ٠,٠٠٠٥ ملج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التى لا ينتج عنها أى تأثيرات (No Effect Level : NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ ملج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

الحد المسموح بتواجده باللحوم ٠,٠٥ وبالن ٠,٠١ وبالبويض ٠,٠٢ وبالخضر الورقية و الحبوب ٠,٠٣ بالثمار والبذور ١,٠ ملج/كجم.

والتعرض المزمن للمركب يؤدي لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متأخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدي لإضطراب وضعف أداء المحور العصبى و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression) و التهاب رئوى و زرقة بالجسم وملهب الجلد .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فائدة الباقى طويل ويمتد إلى خمس سنوات يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation) ( in Adipose tissue حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يزيد لتسمم الأطفال الرضع .



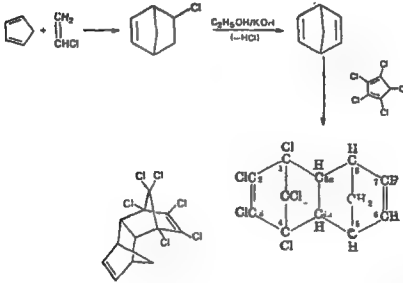
والجدول التالي يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على السمية : الفاعلية البيولوجية (Biological activity) خاصة في مكان نزات الكلور أو الهيدروجين

جدول رقم (١٧-٤): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوي السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات في مركب الكلوردين	الفاعلية النسبية					
	من البنية	الصرصار الأممي	الذباب	B	A	
تتعد الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكلا موضعى الاستبدال ( B، A )	عديم	-	٢	H	H	
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين آخر ( الفلور الأثد سمه من الكلور ) في الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يحجب المركب سرعة الهيرنة .	٢	٢٤٠	٦٥	F	H	
زالت الفاعلية لإخفال ذرة كلور ثالثة ( زيادة ) عما بالمركب الأصلي ونحصل على المركب شديد الفاعلية : هبتاكلور (Hepta chlor)	عديم	٢٠٠	٦٥	Cl	H	
رغم أن إخال ذرة بروم ( هالوجين ) وتمثل المركب الثلاث الشديدة الفاعلية ( Cl ) إلا أنه أدى لتكوين مركب عديم الفاعلية (عما بالسمية للذباب)	عديم	عديم	٣	Br	H	
قطعت الفاعلية لتأخر وضع الكلور ( لتصبحت في الموضع A ) بدلا من مكانه .	عديم	عديم	١	H	Cl	

## ٢- ألدرين (Aldrin : HHDN : Endo - Exo) :

ويتميز المركب بوجود تركيبة بنائية مميزة تتميز في قنطرة الميثيلين والمخلقة من خلال تفاعل ديولز ألدر (Diels Alder) :



والتسمية العلمية للمركب هي : ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١٠ ، ١٠ - هكساكلورو - ١ ، ٤ ، ٤ ، ٨ ، ٨ ، ٨ هكساهدرو ١ ، ٤ - إندو - ٨ ، ٥ إكموداي ميثانوناقتالين

ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية في المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالي السمية للإنسان والحيوانات ونوات الدم الحار (warmed blooded animal) فهو سم عصبي لأمس ومعدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ ٣٩ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان . أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملج / كج .

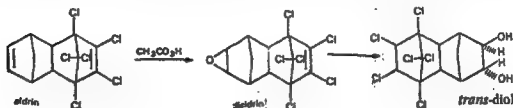
وأقصى تركيز مسموح يتواجد (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب والمياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic use) هو : ٠.٠٢ ملج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح يتواجد في هواء منطقة عمل محطة (MACw) هو : ٠.٠١ ملج / م<sup>٣</sup> أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠.٠٢٥ ملج / م<sup>٣</sup> في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) هو ٠.٠٠٠١ ملج / كج / يوم .

يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Adipose tissue) حيث يخرن فيها بصورة الأدين أو الدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم ولهذا فالحد المسموح بتواجده باللحوم هو ٠.٢ وباللبن ٠.٠٥ وبالحبوب ٠.١٢ وبالخضر ٠.٢ .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلي إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل إبيكلورو هيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوى ويحل بالوسط الحامض ولا يذوب في الماء . وتشبييع الرابطة الزوجية يؤدي للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطي أمترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطي إثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

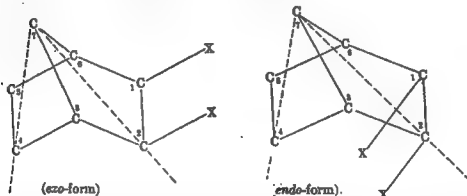
و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحي يتكون المشتق الأكسجيني : ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) و الذى سمي بعد تحضيره تجارياً بالديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو - إكسو - وعند تعرضه للرطوبة يتكون ألدرين ديول :



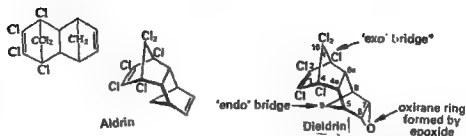
وتظهر أعراض التسمم بالمركب في صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض في التنفس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون في صورة تخریب كلوى (Renal damage) .

و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات متشابهات فالألدرين يعتبر المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئات متشابهات هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين سالبين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلى وجود الرابطة الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية و أثرها على الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قطرة الـ داي كلورو إيثان وكلها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

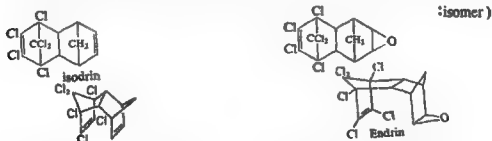
- \* إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب إيسودرين (Isodrin)
- \* إندو - إكسو (Endo-Exo) : مثل المركب ألدرين (Aldrin)



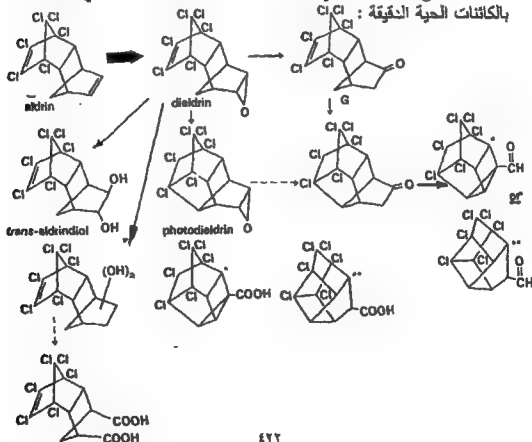
وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) : أي في مركب ألدرين (Aldrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) والمعروف باسم بالديلدرين (Dieldrin : HEOD) :



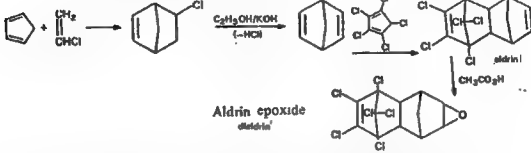
أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إندو (Endo-Endo) أي في مركب إيسودرين (Isodrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي إيسو درين إيبوكسيد (Isodrin Epoxide) و المعروف باسم الإندرين (Endrin : Endo-Endo)



و يوضح التخطيط التالي نمط تمثيل مركب الألدرين إلى الديلدرين بالكائنات الحية النقية :



### ٣-الألدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD)



ويصنف الألدرين إيبوكسيد (الديلدرين) بمرتبة السمية الأولى (Class: I) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالى السمية للتدريبات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار . و الديلدرين سم عصبي لامس و معدى و يمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران عن طريق الفم ١٢ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .

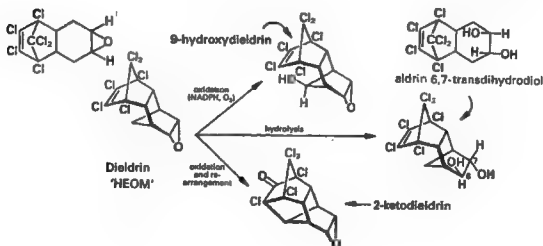
وأقصى تركيز مسموح به من متبقيات (Max. Allowable Concentration : MACw) فى مياه الشرب أو المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية ٠,٠٢ هو ملج / كج . و الديلدرين لا يذوب فى الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجد فى هواء منطقة عمل محطة (MACwz) هو : ٠,٠١ ملج / م<sup>٣</sup> . أما مستوى المتبقيات والتي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة ( عكسية ) هو ٠,٢٥ ملج . أما حد التناول اليومي المقبول لمتبقيات ( ADI ) هو : ٠,٠٠٠١ ملج / كج / يوم .

وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول . يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع . ولوحظ أن الألدرين يؤدي لظهور أعراض تسمم لارادية باراسيمبناوية ومشابهة تمامًا لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية فى حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطة تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي ، كما أظهر الألدرين انخفاض فى مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإتريم

كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الدم والإشارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندرين (Endrin) تأثيرات على الفئريات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعاب وانخفاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأنروبين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدرة ٠.٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مشابهة جداً بسبب الإرتباك الظاهري في نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلى لانبساط الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التنبيه المركزى هو السبب المرجح لنشاطها .

كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التسمم بالديلدرين حيث تنفرد المركبات الثلاثة التالية بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمى (A) Coenzyme من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتية مع ذرة كربون رباعية في طرف ومجموعة كربوكسيل في طرف آخر:





ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب في المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد اقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتقرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين في تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى لمخ القنران المسمة بالدلدرين أو التيلودرين حيث أنت لزيادة الألاتين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما - أمينو بيوترات فتقل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبي ، جدول رقم (١٧-٤) .

جدول رقم (١٧-٤) : التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى بمخ القنران المسمة بالدلدرين أو التيلودرين


المركب	الأتين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين (١٠٠ ملج / كج)	١٥٣	١٦٥	٥٠	٢٠
تيلودرين (٧٥ ملج / كج)	٨٥	٣٩	-	-
بيكروتيكسين (١٨,٩ ملج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات والمثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات .

وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما - أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم (exacerbate) ويزداد الفعل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج ، أصل تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزة .

ويلاحظ أن للإستبدالات المختلفة بالمركب تأثيرها على مستوى السمية (الفاعلية البيولوجية) جدول رقم (١٧-٥) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين .

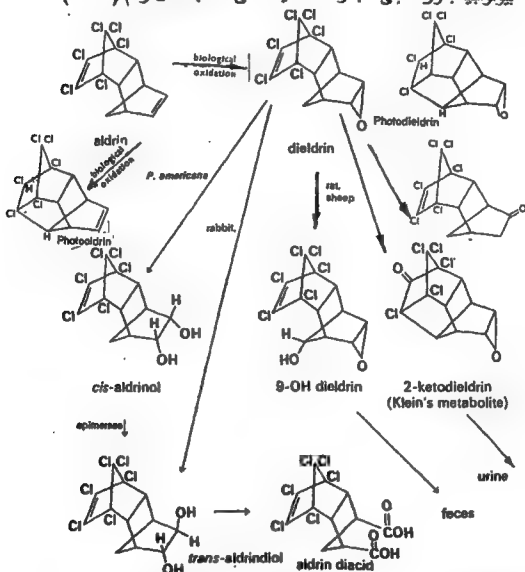
جدول رقم (١٧-٥) : تأثير الإستبدالات المختلفة على مستوى السمية

ملاحظات عن السمية للإستبدالات في مركب الألدرين والأبسودين	الفاعلية النسبية							
	مستن الهسلة	الصرصار الألماني	القنابل المنزلي		D	C	B	A
تتضم سمية ( لفاعلية المركبين ١ ، ٢ ) ( لعدوث تشبع كامل لهم وعدم ظهور المركز السالب .	عديم عديم	عديم عديم	عديم عديم		CL H	H H	Cl Cl	Cl Cl
تحتوي على المراكز السالبة لكنها قليلة الفاعلية البيولوجية ز يعد المركب الثالث مشابه للألدرين شديد الفاعلية البيولوجية و التسي السهوت على الصرصار ويرجع لوضع ذرة الكلور بعلاما مختلفة .	عديم عديم	٨٠ ١٠	٣ ١		H Cl	H Cl	Cl H	Cl H
وجود حلقة الأيهوكسيد بالمركب الخامس اعطت اهمية لشكل وحجم الجزيئي الفراعي .	عديم	عديم	٢		Cl	Cl	H	H

و ينحصر تمثيل مركب الألدرين في الممارات التالية :

١ - عملية أكسدة وغالبا ما تكون إيبوكسدة خلال الرابطة الزوجية بالحلقة الثانية ويتكون ألدرين إيبوكسيد ( ديلدرين ) الأكثر قطبية و الأقل ثبات ( حيث يمكن وأن تنكسر رابطة الإيبوكسيد ويتكون ديول (Diol) من خلال عملية تحليل مائي .

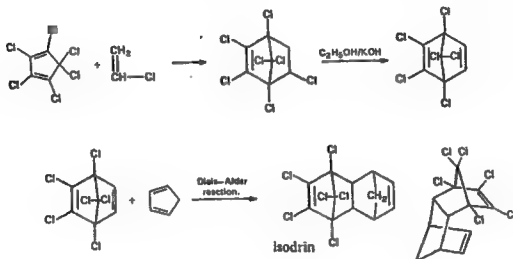
٢-عملية أكسدة حلقية يكسر الرابطة الزوجية بالحلقة الأولى ثم تكوين رابطة بين ذرة الكربون رقم (٣) وقنطرة الإندو مثيلين وغالبا ما تحدث هذه العملية بفعل الضوء ويتكون المشتق فوتوالدين (Photoaldrin) والذي يحدث له أكسدة بيولوجية ويتكون إيبوكسيد فوتو ألدرين (Photoaldrin epoxide) . أو بالأكسدة من خلال تكوين رابطة أكسجين على ذرة الكربون رقم (٧) و التي تتأكسد بيولوجيا بدورها إلى مجموعة ألدهيد حلقى كما بالشكل رقم (١٧-٩):



شكل (١٧-٩) : مسارات تمثيل و تحول مركب الألدرين :

#### ٤ - الأيسودرين : ( Isodrin :Endo-Endo )

يعد الأيسودرين هو المشابه إندو - إندو (Endo - Endo) لمركب الألدرين :



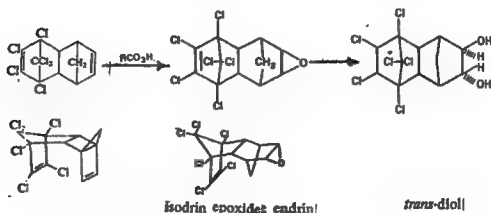
وتسميته العلمية هي : ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١٠ ، ١٠ - هكساكلورو - ١ ، ٤ ، ٨ ، ٨ ، ٢٤ ، ٢٨ - هكساهدرو أو ٤ - إندو - ٨ ، ٥ - إندو داي ميثالونفثالين .

ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولى ( Class : 1 ) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لامس و معدى عالى السمية للتنبينات والحيوانات ذوات الدم الحار ( حيث يمتص بالجلد والقناة الهضمية ) تبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم (  $\text{LD}_{50}$  ) : ١٥ ملج / كـج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعف سمية الكلوردان . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ ملج / كـج .

و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات (NEL) فهي : ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) هو : ٠,٠٠٠٢ . أما مستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم فهو ١,٠ وبالبطن ٠,٠٠٨ وبالكبد ٠,٠٠٢ وبالكلى ٠,٠٠٢ وبالكبد ٠,٠٠٢ وبالكلى ٠,٠٠٢ وبالكلى ٠,٠٠٢ .

ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد و يفرز المركب ببلين الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

وتسبب الرابطة الزوجية يؤدي لخفض في مستوى السمية والمركب درجة ثبات عالية فأنه الباقي طويل يمتد وحتى ثماني سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوي ويحلل بالوسط الحامض ويتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأكسجيني أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائي إلي أيسودرين ديول (Isodrin diol) .

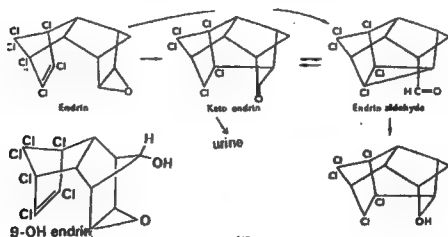


وبالتعرض لمبتقيات تظهر أعراض مميزة وهي عدم تناسق الحركة (Ataxia) وعدم التوافق في تنسيق الحركة و إحتباس بولى (Anuria) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم .

ويصنف مركب الإندرين ضمن مرتبة السموم الأولى ( Class : 1 ) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لأمس و معدى عالى السمية للتدبيات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD<sub>50</sub>) : ١٢ ملج / كج من وزن الجسم فسميته تبلغ ٢٨ ضعف سمية الكلوردان . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد : ١٨ ملج / كج . كما أن له أثر تراكمى حيوى بالأنسجة الدهنية و يفرز مع لبن الأمهات التثنية لصغارهن الرضع .

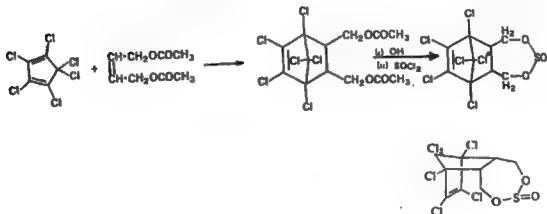
ويعد أقصى تركيز مسموح بتواجده فى مياه الشرب والمياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (MAC<sub>w</sub>) هو فى حين أقصى تركيز مسموح متواجده فى هواء منطقة عمل محيطة (MAC<sub>wz</sub>) هو ، أما المستوى الذى لا ينتج عنه تأثيرات سامة (NEL) فهو ٠.٠٥ ملج / كج . فى حين أن حد الأخذ (التناول) اليومى المسموح به (ADI) هو ٠.٠٠٠٢ جزء فى المليون .

والمركب درجة ثبات عالية فآثره المتبقى طويل والمركب ثابت فى الوسط القلوى وغير ثابت بالوسط الحامض حيث يتغير وضع الذرات بالجزيئى . وبتعرض متبقيات المركب للعوامل البيئية يتأكسد إلى كيتوإندرين و ألدهيد إندرين :



## ٥- إندوسلفان (Endosulfan) :

وهو إحدى مركبات السيكلوداينات و التي إستخدمت لفترة طويلة و علي نطاق واسع و يسمى المركب علميا : ٦ , ٧ , ٨ , ٩ , ١٠ , ١٠  
هكساكلورو - ١ , ٥ , ٦ , ٩ , ٩٨ - هكسا هيدرو - ٦ , ٩ -  
ميثانو - ٣ , ٤ , ٧ - ينزوداي أوكسائيين .



ويصنف مركب الإندوسلفان ضمن مركبات مرتبة السمية من الدرجة الأولى (Class: 1) لخطورته علي الصحة العامة والتدييات والحيوانات ذوات الدم الحار فهو سم عصبي باللامسة و معدى وأثره اللامس قوى جدا حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD<sub>50</sub> : ٤٠ ملج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريبا . في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ ملج / كج من وزن الجسم .

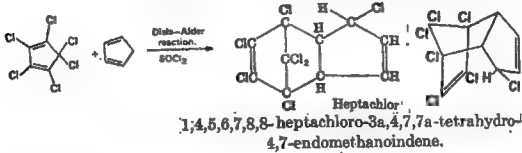
ودرجة ثباته معقولة فيتحلل سريعا بالوسط القلوى لكحول أقل في درجة سميته عن المركب الأصلي للإنسان والحيوان ولكنه ثابت بالوسط الحامض ( خاصة المعنى ) . و يتأكسد المركب لمشتق تأكسدي مماثل في





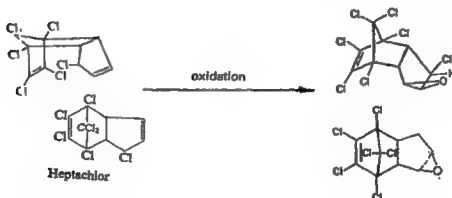
## ٦-الهبتا كلور (Hepta chlor)

تم التعرف على هذا المركب كناتج ثانوي لتفاعل تحضير الكلوردان ويتم بتفاعل كلورو سيكلو بنتا داين (HCCPD) مع سيكلو بنتا داين (CPD) في وجود عملية كلورة (Chlorination) بالسفونيل كلوريد في رابع كلوريد الكربون أو من خلال عملية كلورة مباشرة فتعطى مشتق أحادي السهلوجين يتحلل لمشتق هيدروكسي ثم يضاف الكلور في وجود السفونيل كلوريد :

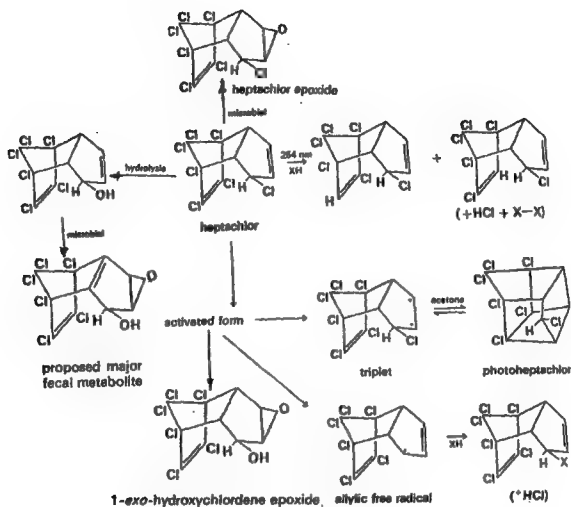


ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلى الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) . فهو سم عصبي لاس تبغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) ١٠٠ ملج/كجم من وزن الجسم فسميته تبغ خمسة أمثال مركب الكلوردان ويتراكم حيويًا بالأنسجة الدهنية صورة هيتاكلور و هيتاكلور إيبوكسيد ويفرز بلبين الثدييات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع وتبغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مسموح بتواجده بالمياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ ملج/لتر (قمعدل نوبانه في الماء ١٠٠ ملج/لتر أى ١٠٠٠ جزء في المليون وأقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١ ملج/ م<sup>٣</sup> وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ ملج / م<sup>٣</sup> يؤدى لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياته والتي لها تأثيرات عكسية فهو ٠,٢٥ بالقطط و ٠,٠٦ بالكلاب في حين أن حد الأخذ (التناول) اليومي المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ ملج/كجم-يوم . ومستوى الأمان المسموح به على اللحوم ٠,٠٢ و بالبيض ٠,٠٥ وبالخضر والحبوب والبنور الزيتية ٠,٠٢ وبالثمار ٠,٠١ جزء في المليون .

و يؤدي التعرض له إلى تشنجات صرعية (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل وإستسقاء برانشيماة الكبد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيتركوم أوكسيديز .  
ونؤدي عملية تشبييع الرابطة الزوجية يؤدي لإنتخفاض سميته : فاعليته البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلوردان و له درجة تطاير عالية (  $3 \times 10^{-4}$  مم ز ) خاصة بالأماكن المغلقة ويتحلل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي .  
أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئية المؤكسدة فيتحول إلى مركب هبتاكلور إبيوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأكل ثباتا للرطوبة و القلويات :



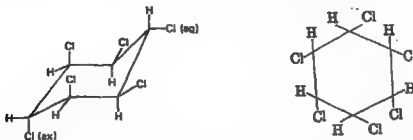
أما عند تعرض متبقياته للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلى إنفداد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحدث للهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) . و الشكل التالي رقم (١٧-١١) تمثل الهبتاكلور خاصة مماكاناته التمثيلية .



شكل رقم (١٧-١١) : تمثيل و تحول مركب الهبتاكلور

### ٣- عائلة هكساكلورو سيكلوهكسان (HCH: HexaChloro cyclo Hexane) :

اكتشف المركب عام ١٨٢٥ قبل أن تكتشف خواصه الإيجابية و السامة من قبل العالم ميخائيل فراداي M. Faraday عام ١٨٣٦ من خلال كلورة (Chlorination) البنزين في وجود الضوء :



والمركب لا يذوب في الماء تقريبا و عالى التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوى والمتعادل والحامض فابخرته المتطيرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى ( كما يجب و ألا تنسى أن مركب السيكلوهكسان أصلا يوجد في صورة متشابهين هما :

أ - المشابه مضاهى :سيس ( Cis ) : ويأخذ شكل الكرسي ( Chair form )

حيث يوجد ثلاث ذرات كربون في مستوى

والتلات ذرات كربون الأخرى في مستوى

آخر . وهو أكثر ثبات ويحتاج لطاقة أقل

لتكوينه ، شكل رقم (١٧-١٢) .

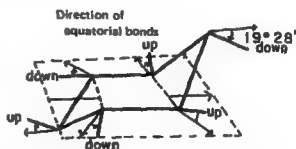
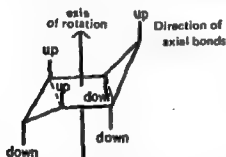
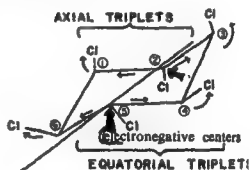
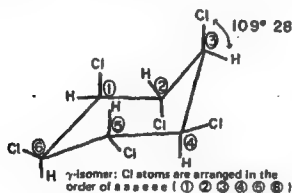
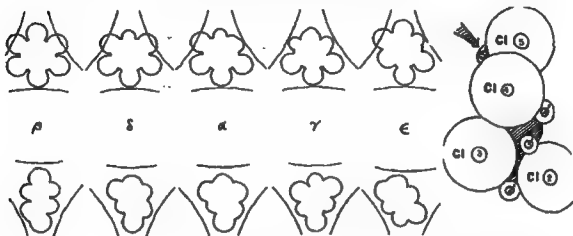
ب - المشابه مخالف : ترانس ( Trans ) ويأخذ شكل القارب (Boat form)

حيث يوجد ثلاث ذرات كربون في مستوى

والتلاتة الأخرى في مستوى آخر .

ويلاحظ أن الستة عشرة متشابهها و الناتجة من ارتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور في مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين في مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

(Equatorial bond : e : eq) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطة المحورية ( Axial bond : a : ax ) وتقع خارج المستوى السابق .



شكل رقم (١٧-١٧) : كيفية توزيع ذرات الكلور بمشابهات مركب هكسا كلورو سيكلو هكسان و مدى إتطبيق المشابهات علي المسافات بين الفرج بالغشاء

وبنصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية ( درجة سميتها ) وجد أن ، جدول رقم (١٧-٥) :

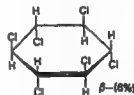
أ - المشابه ألفا (α-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (aac ecc)

و له صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن  
فسميته المزمنة عالية وسميته الحادة ضعيفة  
و يضاد سمية المشابه جاما . و هو مشابه  
ضعيف من حيث إثارته للكائن المعرض فهو  
ضعيف الإطباق على المستقبل الحيوي .



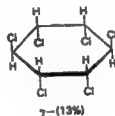
ب - المشابه بيتا (β-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (ecc ecc)

و له صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم  
مزمن فسميته المزمنة عالية وهو مشابه  
ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإطباق  
على المستقبل الحيوي .



ج - المشابه جاما (γ-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (aaa ecc)

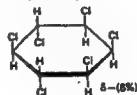
ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% و له صفات  
تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن . و هو  
أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته  
١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أى مشابه آخر



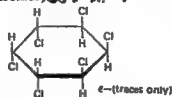
فالمشابه قوى وشديد الإثارة و ضغطه البخارى  
عالى ٩,٤ × ١٠<sup>-٦</sup> ملم ز / ٧٠°م . وثابت  
كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له  
عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) و  
اكتشفه العالم Van der linden وسمى باسمه  
ليندين : Lindane ويحتوى على ٩٩% من  
المشابه

د - المشابه دلتا (δ-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (acc ecc)

و سميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث  
إطباقه قوى على المستقبل ويضاد سميته  
المشابه جاما .



هـ المشابهة إيسيميلون (e-isomer): حيث ذرات الكلور في الموضع (acc acc) و هو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى



جدول رقم (١٧-٥): متشابهات مركب سداس كلوريد البنزين وبعض صفاتها الهامة

اسم المشابه	% للموت	تركيزه	% وجوده	درجة انصهاره
ألفا سداس كلوريد البنزين : (α-BHC)	٦٢	٠,١	٦٥-٧٥	١٦٠
بيتا سداس كلوريد البنزين : (β-BHC)	٥	١,٠	٦-٥	١٦٠
جاما سداس كلوريد البنزين : (γ-BHC)	٩٨	٠,٠٠٠٥	١٠-١٥	١١٣
دلتا سداس كلوريد البنزين : (δ-BHC)	٤٦	١,٠	٦	١٣٩
إيسيميلون سداس كلوريد البنزين : (e-BHC)	٣	١,٠	٥-٣	٢٢٠
كلورو سيكلو هكسان	٣	١,٠	٤	٨٩

ولقد شرح Mullin اختلاف سمية المتشابهات و أعزاها إلى اختلاف مقدرتها على الإطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثارة و المشابه بيتا ضعيف و المشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية و المشابه دلتا قوى و المشابه إيسيميلون غير فعال حيث أعزى التفاوت في درجة السمية إلى التفاوت في الإطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء و التي ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة و التأثيرات السامة في حين المتشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ - فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إطباقها يخرب الغشاء

- ب - أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .
- ج - أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزيئاته للبيوبروتين بخلايا الأنسجة العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول ( meso inositol ) فاللندين ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين ( فالخمائر (Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين ) و يمكن زيادة التشبیط أكثر بإضافة الميسواينوسيتول أى أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite ) للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

- السلالات التى تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر *Nematospora crassa* *gossipi* فيقف نموها باللندين ويمكن عكس التأثير بالميسواينوسيتول .
- السلالات التى لا تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر يمكن عكس التشبیط بها بالإينوسيتول .

كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك يودى لتراكم كميات كبيرة من الكوليمسترول بالأنسجة المسممة ، لذا يفترض أنه يؤثر على معقد ليبوبروتينى سىترين ( Lipoprotein sterine ) وتركيبات خلوية أخرى .

و اللندين : جامكسان ( Gamexane ) سم عصبى ( Neuro toxicant ) يتوزع فى ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى حدود ٢٥ - ٦٠ ملج / م<sup>٢</sup> .

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .



والمركب سميته منخفضة للثدييات ١٠٠٠ ملج / كج ولكن أوقف استخدامه لإحداثه سرطان على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنه ما زال يستخدم في بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه في مكافحة الجوار والذئب الأبيض والقراد لذا يصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية ( Class : I ) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للقران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ ملج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه ( MACwz هو ٠,٩ ملج / م<sup>٣</sup> )

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MACad) هو ٠,٣ في حين أن أعلى تركيز خاطف ( Highest momentary : hm ) مسموح بتواجده (MAC hm) في حين أن أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٥ أما من حيث مستوى التعرض الأمن المبدئي لمبتقيات مركب سادس كلوريد البنزين هو ( highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL hm ) ٠,٠١٣ ومستوى التركيز الذي لا يحدث عنده أى تأثيرات ( NEL ) هو : ١,٥ ملج / كج . أما حد تناول اليومى المقبول ( ADI ) فهو ٠,١٢٥ ملج / كج / يوم . ومستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم ٠,٢ وباللبن ٠,١ وبالببيض ٠,١ وبالحبوب والخضر الورقية والثمار التفاحية ٠,٥ والثمار ذات القشرة ٠,٢ وبالثمار الحجرية والبذور ١,٠ ملج / كج .

- و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى ( Neuroactive ) ولكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت و يعضد ذلك :
- أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات ( Tremors ) وعدم إنتظام الخطوة ( Ataxia ) والتمدد ( Prolongation ) و إجهاد ( Prostration )
  - ب- يحدث التنفس بقوة كما في مركب الددت ومماثل له مع امتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .
  - ج- زيادة مستوى الأسيتل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .
  - د- نشاط كهربي زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى ( spike ) المتعدد من ٢٥٠ — ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللددين يعطى ٥٠ — ١٠٠ ميكروفولت

• له معامل ارتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الدنت  
فارتفاع الحرارة إلى ١٧ °م مع مركب الدنت يزيد سميته إلى ١٩  
ضعف فى حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و للمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدى لتسمم مزمن عالى  
خاصة المشابة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة  
الدهنية فى صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و  
السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد و الأكثر خطورة من مروره خلال  
لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث  
تغير أو تمثيل له هو تحلله وانتقاله للجنين عبر المشيمة ( Placenta ) ، أما  
تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبى  
ويتركز بتركيز عالى بالمناطق الطرفية ( المحيطة ) فى العقد العصبية  
( ganglia ) للأجزاء الصدرية والبطنية ( Cephalic & Abdominal ) فتبدأ الأعراض  
بإثارة ثم فقد التوافق الحركى (Coordination & movement) ثم الشلل للمواقع  
مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن (Fumigant effect)  
لارتفاع ضغطه البخارى ، لذا تزداد السمية التنفسية بارتفاع الحرارة فى  
نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بارتفاعها كما يؤدى لاضطراب فى  
تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة للأعراض الهمستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا  
الهيموليمف كزيادة عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

يمثل المركب بسرعة معقولة (not with standing) للثبات العالى بالأوساط  
البيولوجية لمواد غير سامة ذاتية فى الماء . و أول خطوة فى التمثيل ، شكل  
رقم (١٧-١٣) و هى تكوين بنتا كلورو ميكلو هكسين بالإضافة لوجود  
الكائنات الحية و التى تساهم فى تحويل المشابه جاما γ إلى المشابه ألفا α  
بنتا كلورو سيكلوهكسين و ألفا - تتراكلورو سيكلوهكساديين و بنتا و  
تتراكلوروبنزين .



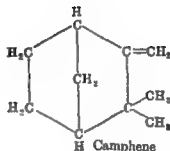
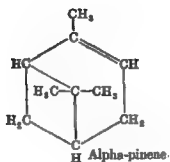
ويمثل بنتا كلورسيكلوهكسين في عدة مسارات ولكن في كل الحالات فلبن الفينولات و الثيوفينولات تتكون كناتج رئيسي يسهل إخراجه بالكائنات الحية حيث وجد بالحشرات علي سبيل المثال إنزيمات خاصة بعملية الديكلوره يساهم معها الجلوتاثيون لإعطاء نواتج داي كلورو فينول و داي كلورو ثيو فينول . وبالنسبة للمثلاث الناتجة والذائبة بالماء مثل ١ , ٢ , ٤ , ٥ - تترا كلورو بنزين و ١ , ٢ , ٤ - تراي كلورو بنزين و ٤ - كلورو بنزين . أما بالنسبة للحيوانات فينهار بها إلى بنتاكلورو سيكلوهكسين وتترا كلورو سيكلوهكسابدين .

والأتجاه الثاني في التمثيل مقابل تترا كلورو سيكلوهكسابدين و ١ , ٢ , ٤ - تراي كلورو بنزين فإنها تحتاج لإمداد بالطاقة للأكسدة المباشرة للحلقة و التي تعود لتكوين الكلورفينول الذائب بالماء والمخرج بالبول . أما بالنسبة للتمثيل في النبات فيمثل الي بنتا -كلورو سيكلوهكسين و ١ , ٢ , ٤ - تراي كلوروبنزين وقد يستخدم النبات هذه الممثلة في عملياته الحيوية حيث لم يستدل علي إفرازه لهم .

#### ٤- عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) :

مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية علي الكلور وهي سموم عصبية لامة ومعدية تؤثر علي الجهاز العصبي خاصة للكاروسات والحشرات كما أن لها تأثير عالي عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أضرتها بالهواء عند تركيز ٤ ملج / م<sup>٣</sup> . وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية .

وهي مركبات ثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقي طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمساحات المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها .



### التوكسافين (Toxaphene)

وهو مركب من التريينات الكلورة ذات التركيبة العامة  $(C_{10}H_6Cl_6)$  و يخلق المركب بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في الماء تقريبا (٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوي ( خاصة ما إذا كان بالوسط أملاح حديد) كذلك في وجود الأشعة فوق بنفسجية والوسط المتعادل .

ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى ( Class : 1 ) لخطورته على الصحة العامة والتدييات والحيوانات ذوات الدم الحار كذلك شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية .

و للمركب أثر تراكمي حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

و أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٥ ملج / م<sup>٣</sup> . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من القران عن طريق الفم (LD<sub>٥٠</sub>) : ٥٠ ملج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال مركب الدلتا . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥ ملج / كج / يوم .



## الباب الثامن عشر

السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة  
الجهاز العصبى لها





## السموم الطبيعية آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

### Natural Poisons, Mode of action & Nervous System Response

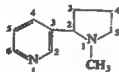
تمتاز جزيئات السموم الطبيعية سواء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائي و الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسجين والنترجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتها الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة تدهورها و إنهارها (Deterioration) ل سرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical degradation) . فتتحول لممثلات (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .

#### ١- السموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical Poisons) :

والسموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical poisons) أغلبها سموم عصبية سريعة بالملامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مخزن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزيئاتها مقدرة عالية على التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع ارتفاع درجة الحرارة .

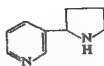
#### ١-١- النيكوتين (Nicotine) :

النيكوتين الكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبته ١٤ % وفي صورة كبريتات نيكوتين .



*L*-3(1-methyl-2-pyrrolidyl)pyridine

كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا على ألكالويدات قريبة من حيث التركيب البنائي والكيميائي وأهمها النورنيكوتين (Nor nicotinc) و الأتاباسين (Anabasin) .



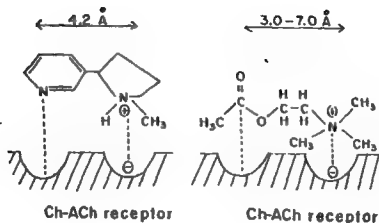
Nornicotine



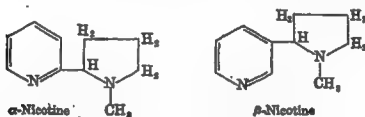
Anabasin

ويوجد النيكوتين في الطبيعة في صورة مشابهة ضوئياً يسمى (L- isomer) فالمركب نشاط ضوئي (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبين فراغين مختلفين إحداها صورة في المرآة للآخر (Enantiomorphos) كنتيجة للاختلاف النمبي في الترتيب الفراغي للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربون رقم ( ٢ ) في حلقة البيروليدين غير متماثلة ( Asymmetrical carbon atom ) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجية : السمية ( Biological activity : Toxicity ) للمشابه الضوئي اليماري عشرة أمثال المشابه اليميني (D-isomer) وهو ما يتوقف بدوره كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغي لجزيئى المركب والتي تتيح بدورها المقدرة على الانطباق التام على سطح المستقبل الحيوى وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشكل الجزيئى الفراغى و سطح المستقبل الحيوى [ مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائى الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) فى أماكن النقاء الشبكي العصبية (Synaptic junctions) ] فينبه (Stimulates) المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) فى العقد العصبية اللاإرادية (Autonomic ganglia) بالانكفاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبى المركزى .



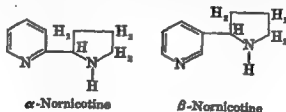
كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (  $\beta$ -position )  
عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (  $\alpha$ -position ) :



ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات  
أخرى سامة ذات تركيب كيميائي قريب من التركيب الكيميائي لجزيئي  
النيكوتين وهي :

أ- النور نيكوتين ( Nor nicotine ) :

وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا -نيكوتين عدا مجموعة الميثيل  
المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية ( Pyrolidine ring ) :



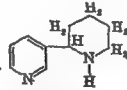
### ب- الأتاباسين (Anabesine) :

و يوجد جزيئى الأتاباسين أيضا أرتباط بين الحلقتين فى الموضع ألفا  
أتاباسين و أرتباط فى الموضع بيتا أتاباسين حيث تبلغ سمية المشابه بيتا-  
أتاباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- أتاباسين رغم تساوى المعافاة بينهما  
فى كل منهما وهى ٤،٢ أنجمتروم أى أن الأرتباط فى الموضع بيتا فى  
الأتاباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



$\alpha$ -Anabasine

المشابه ألفا : غير نشط بيولوجيا

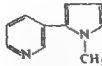


Anabesine (Neonicotine)

المشابه بيتا : نشط بيولوجيا

### ج-نيكوتيرين (Nicotyrine) :

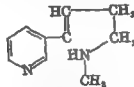
وله تقريبا سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ - ١٠ مرة من  
سمية النيكوتين



Nicotyrine

### د-ميتا نيكوتين (Meta nicotine) :

حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من  
النيكوتين



Metanicotine

وبلاحظ احتواء جزيئات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية ( الفاعلية البيولوجية ) هما :



أ- حلقة البيروolidine (Pyrolidine ring) :

وهي حلقة خماسية وليست أروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها (  $pK_a$  : Dissociation Constant ) يتراوح بين ٧ - ٩ لوجود ظاهرة الرنين ( Resonance phenomena ) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإلكترونات الغير مشتركة على ذرة النيتروجين ( Un chaired pair electrons )



ب- حلقة البيريدين (Pyridine ring) :

وهي حلقة سداسية وذات طبيعة أروماتية وقاعدتها ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها (  $pK_a$  ) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروolidine في الموضع بيتا .

و مأكثات النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك (  $pK_1$  ) ٧,٩ و (  $pK_2$  ) ٣,١ عند أس تركيز أيون هيدروجين ( pH ) : ٧ وعليه يكون :

٩٠% من جزيئات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة ( pH ) : ٧

يكون في الصورة النشطة البروتونية المتأينة ( Protonated n )

١٠% من جزيئات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة ( pH ) : ٧

يكون في الصورة النشطة القاعدية الحرة

أي أن :

الصورة الغير متأينة (غير نشطة) / Unprotonated  
الصورة المتأينة ( النشطة ) / protonated

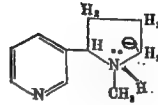
$$[BH] / [H^+] [B^+] = [H^+] / K_a = [BH] / [B^+] =$$

$$10/1 = 10^{-9} / 10^{-7} =$$

Nicotine



( الصورة الغير متأيئة ( ١٠ % )



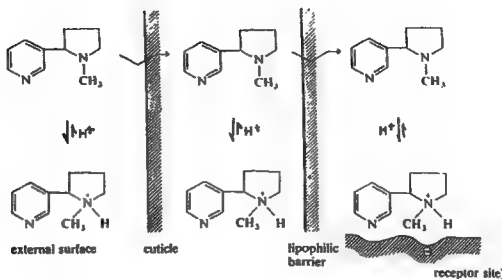
الصورة المتأيئة البروتونية  
للنشطة ٩٠ % حيث يجذب  
نوتروجين البيروليدين للموقع  
الأيوني بفوى المركاب

والصورة القاعدية الحرة ( Free base molecules ) تختزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب .

فتأين ذرة النيتروجين ( PH : ٦,٥ ) يقلل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم ارتباطها ، شكل رقم (١٨-١) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية ( النشاط الحيوى ) بتركيز جزيئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلظه ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) وإذا فعند رقم هيدروجين ( pH ) قدره ٥ تبلغ السمية من ٥ - ٧ ضعف مثيلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) قدره ٢ .

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئى الكيمائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع ارتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا ( β ) عشرة أمثال سمية الجزيئات المرتبطة مع فى الموضع ألفا ( α ) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٢,٤ أنجستروم .



شكل رقم (١٨-١) : تأثير درجة تأين ذرة النيتروجين على مقدارها علي الذوبان في ليبيدات الأغشية و الفاعلية البيولوجية

### آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين على الفجريات والحشرات :

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرة للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات ( والخاصة بحقن الأسيتيل كولين ) والمماثلة لمثيلاتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية ( Nicotinic effects ) حيث تتداخل جزيئاته في الالتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبكة العصبية ( Synapses ) فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيال العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين في هذه الأماكن مشابه ( mimics normal transmitters ) ، جدول رقم (١٨-١) مما يؤدي إلى :

- أ-زيادة اللعاب ( Salivation ) .
- ب-القيء ( Vomiting ) نتيجة تنبّه العقد العصبية ( ganglionic stimulation )
- ج-ضعف العضلات .
- د-تليف ( Fibrilation ) لتنبّه الالتقاءات العصبية العضلة
- هـ-إنقباضات كولونية ( Cholinic convulsions )
- و-توقف التنفس ( Cessation of Respiration ) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي ( CNS ) .

جدول رقم (١٨-١) : النيكوتينات السامة الموقفه لمستقبل الأسيتيل كولين في  
روؤس الذئاب :

LD <sub>50</sub> (mg / kg)	% لمد ١٠ <sup>٨</sup> مول الإرتباط المعكروني بتركيز ١٠ <sup>-٨</sup> من المركب	المركب
٥	١٠٢	نيكوتين
٤	٩٨	أناباسين
١٦	٩٢	٣-بيريندول ميثيل داي ميثيل أمين
١١	٩٧	٣-بيريندول ميثيل داي إيثول أمين
أكثر من ١٠٠	٠	ن ون- داي إيثيل نيكوتينا أميد
أكثر من ١٠٠	٠	ن- ( ٣ بيريندول ميثيل ) مورفين

و إذا ما أخذنا في الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية  
البيولوجية ( السمية ) لجريئ المركب السام يعتمد على الوضع الفراغي  
المميز للمجاميع x ، y ، z بالجزئتي مقابل x ، y ، z بمسطح  
المستقبل الحيوي :



أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليميني (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب - أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيمائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين ( Mode of action ) في كونه مضاد ( Agonist ) لمستقبل الأسيتيل كولين ( Acetyl Choline receptor ) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين يكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزئيات النيكوتين :

حيث تؤدي التركيزات المنخفضة من النيكوتين إلى تنبيه الاتصالات النيكوتينية ( Nicotinic Junctions ) في حين أن التركيزات المرتفعة من النيكوتين تخفض ( depresses ) الاتصالات النيكوتينية مما يؤدي لسمها ( Block ) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط في الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والننروجين الرباعى و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتثبيط الإنزيمى (  $K_i = 1 - 10 \times 10^{-10}$  مول ) .

فالاتصالات الكولونية ( Cholinergic Junctions ) وهى الاتصالات العصبية ( neuro junctions ) و التى يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المنأثرة

بالحقن بالأسيتيل كولين - عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية  
قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تسميميه ( Categories ) على أساس  
حساسيتها للعقاقير :

#### المرتبة الأولى ( Category 1 ) :

تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية ( Skeletal neuromuscular Junctions ) حيث العصب والعضلة الإرادية ( Voluntary muscle ) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تنبيهه بالنيكوتين و تعاق ( blocked ) بمركب الكورير ( Curare ) كمادة طيبة تستخدم لاسترخاء العضلات ثم ثللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسميم سهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأثروبين .  
وعند التنبيه الزائد (الإثارة) للعضلة ( Muscle over stimulate ) فإنها تحدث تحزم و إنقباض للعضلة ( Fasciculation ) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : النتش ( Twitching ) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف ( Limb ) .

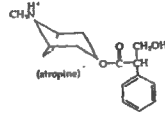
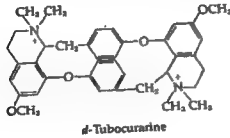
#### المرتبة الثانية ( Category 11 ) :

وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة ( neuro effector ) للجهاز الباراسيمبثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسيمبثاوى مع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب ( innervate ) مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية .  
و تنبيه هذه الاتصالات العصبية المصدرة بالمسكرين : ( Muscarine Mushroom ) و لا تنبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهية

بالتأثيرات المسكرنية ( Muscarinic effects ) وتوقف أو تعسوق ( blocked )  
بالأثروبين وتشمل إنقباض الحدقة ( myosis ) والتبول والبكاء وزيادة اللعب  
وأغلب السموم العصبية تؤدي لأعراض تسمم مسكرنية توقف بالأثروبين .

### المرتبة الثالثة ( 111 ) : Category :

تحتوى على العقد اللاإرادية ( العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية  
الكولونية لذا فالأستيل كولين ينيه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى ) حيث  
تتأثر بالتيكوتين ولا تتأثر بالمسكرين أو الأثروبين أو الكورير إلا فى  
التركيزات العالية جدا .



ولطالما أن العصب السمبثاوى يغزى العديد من العضلات الناعمة و  
الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانة والقلب  
والغدد اللعابية فإن تنبيه هذه العقد يؤدي زيادة اللعب و القىء وفى بعض  
الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية مضادتين ( antag  
onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حين  
الأعصاب الباراسمبثاوية تبطئ القلب وتضيق حدقة العين وفى بعض  
الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فى الإمداد الدموى و  
الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

## المرتبة الرابعة ( 1V : Category ) :

وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبي المركزي لصعوبة تمييز الناقل الكيميائي في سلسلها المعقدة ( Webs complex ) للخلايا العصبية ( حالة وجودها بالجهاز العصبي ) : فالمركز التنفسي بالمخ كوليني . ويتحكم في معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدثت له إعاقة . فالسموم المؤدية للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبي لأن الانقباضات تكون من الشئون التوافقية والمنظمة لذلك مركزيا . وعلى الأقل في بعض الإتصالات بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الآخر و المتعلقة بمراكز التنفس تتأثر بالأكرولين ، أما الحفن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية في حين المصطلح : التأثيرات المسكرية والنيكوتينية تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حقن الأسيتيل كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرية و النيكوتينية .

ولهذا يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ - لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأسيتيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأسيتيل كولين ، أى أن مستقبل الأسيتيل كولين يفشل في التمييز بين الأسيتيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينبه المستقبلات النيكوتينية في العقد اللاإرادية بالإنقضاءات العصبية العضلية وبعض المسارات الأخرى في الجهاز العصبي المركزي ويكون فعل النيكوتين في هذه الأماكن مماثل للناقل العصبي الطبيعي ( الأسيتيل كولين ) .  
ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقديّة ( Postganglionic Fibre muscles ) نتيجة مد مستقبلات الأسيتيل كولين فينقل السيال العصبي مما يؤدي لأداء مستمر ومتكرر حتى ت جهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التي نقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالتثبيات و التي تبدأ بصداع ( Headach ) ودوخة ( Vertigs ) وإغماء ( Nausea ) و قىء واضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقى وتنفس

سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات شديدة تساعد على حالة الخنق ( Esphyia )  
لزيادة إستهلاك الأكسجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهي مركبات متبخرة سريعة  
التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالارتئين  
والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبى  
المحيطي فتتخفص ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الألتقاءات العصبية  
العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيترولازم و  
الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

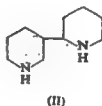
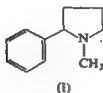
٢- العامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهى  
عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأسيتيل كولين فتسبب  
نشاط زائد مما يؤدي بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففى  
التسمم القلبي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا  
فنتش العضلة وإنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يؤدي النيكوتين لتوسيع حدة  
العين بالقطط والكلاب وتقلصها فى الأرانب والطيور و بالإنسان يحدث  
إنقباض متبوع بالتمساع .

٣- من المرجح ( مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية )  
فإن النيكوتين يؤدي لنتش وتقلص ممتد للعضلة ، أما بالضفادع ( Frog )  
والزواحف ( Reptile ) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفى الثدييات  
فإن إنقباض متوسط يؤدي لأعراض متماثلة و التى يمكن تتبعها بواسطة  
تقسيم العصب و بالتالى فإن التأثيرات المركزية هى المسئولة . ففى حالة  
تسمم الفقريات بالنيكوتين تتمثل الأعراض فى زيادة اللعب وقىء و ضعف  
فى العضلات والألياف وهى ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و  
أخيراً انقباض كولينى وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبى  
المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض ( Panpanit & Diparcol ) .

أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلى تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي؟ وهل على محور العصب أو أى مكان آخر فموقع الفعل بالمرصود حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين ويتركز ١٠-٣ مزل ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالتدنيات و الذى يلعب دور مماثل للأستيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبي المركزى بالحشرات كوليني وهو ما يجعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأستيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها فى التركيب البنائية المؤثرة أى علاقة التركيب البنائي بالقاعدية البيولوجية وهى :

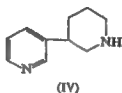
١ - وجود حلقة البيريدن (Pyridine ring) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .



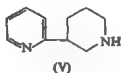
٢- النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدن سيكون له قاعدية متوسطة القوة و ذو ثابت تفكك (pKa) من ٨ - ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥.٥ غير فعال .



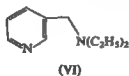
٣- البعد بين ذرتي النيتروجين يجب أن يكون حوالي ٤,٢ أنجستروم ولذا فالأناباسين عالي السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .



٤ - حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال في الموضع ٢ لذا فالمركب رقم (V) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتي النتروجين إلا أنه غير نشط .



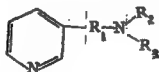
٥ - هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المسموح به على النتروجين القاعدي ولهذا فالمركب رقم جيد في سمية كالنيكوتين ، ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على  $NH_2$  أو  $NHCH_3$  أو  $NHC_2H_5$  فقيرة من حيث السمية . ومن المدهش أن المركب  $NHCH_3$  له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .



٦ - لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنا أشار Yamamoto لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :  
 ١. فهو يشابه الأسيتيل كولين فى صلته التركيبية ( conformation ) وبنيتيه الإليكترونية ( make up ) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالى ، ولكنها تختلف عن النيتروجين الثلاثى فى عدم إمتلاكه صورة غير متأينة ( unionized ) وبواسطتها تترن ٢. والقواعد القوية الغير رباعية ( unquaternized ) لها الصفتين و بالتالى يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية : الأغشية المائية ( Ion barrier ) ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية كما بالشكل السابق رقم (١٨-١)

ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأسيتيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتونى ( Protonated nitrogen ) عند موقع المستقبل و لذا فمجموعة ( R-N<sup>+</sup>-H ) بما تماثل مجموعة [ 3 ( CH<sub>3</sub> ) -N<sup>+</sup> ] بالأسيتيل كولين .

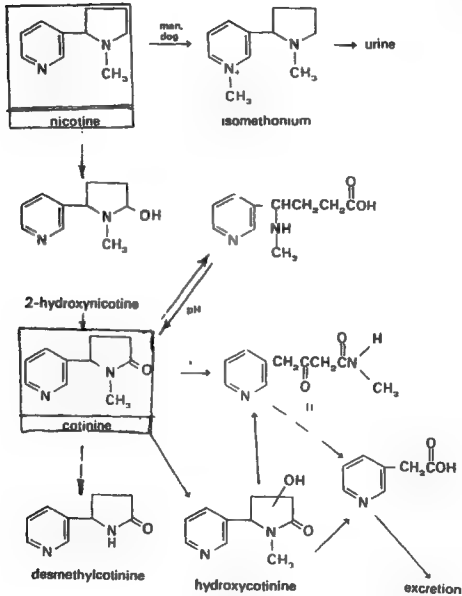
٧ - فى المماكن التالى رمزه كلما طالت السلسلة ( R ) عن الميثيلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على ذرة النيتروجين القاعدية فالإستبدال المانح للإليكترونات يعزز ( Promote ) النشاط الإبادى العالى بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتونى .





### تمثيل النيكوتينات ( Nicotines Metabolism ) :

يمثل النيكوتين أولاً في الكبد ويظهر في بول الكلاب والإنسان بصورة Cotinine و الخريطة التالية شكل رقم (١٨-٣) توضح مسارات تمثيلها في الثدييات :



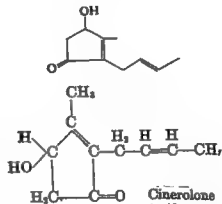
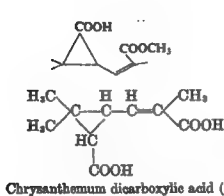
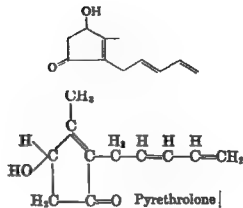
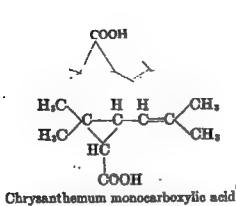
شكل (١٨-٣) : مسارات تمثيل النيكوتينات

## ١-٢- البيريثرينات (Pyrethrins) :

البيريثرينات سموم عصبية طبيعية نباتية تعمل على الجهاز العصبي المركزي للفقرات و اللافقاريات ويقل تأثيرها على الطيور والثدييات خاصة نوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تساعد على أكسدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البارد ( Poikilothermis ) أكثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع ( Knock down ) المتميزة به .

و البيرثرين مخلوط خاص لمجموعة من البيرثرويدات وهي أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتى الآن (١٣٥ سنة) . وتستخلص نبات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول على البيرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التي تتقى بعد ذلك بالفحم المنشط ( charcoal ) ثم يقطر المذيب تاركا البيرثرين وهو خليط من ٤ استرات ناتجة من تكثيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقة خماسية متصلة بأكسجين كيتوني و مجموعة كحولية و هما سينرولون (Cinrolone) و بيرثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البيرثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و حمض الكرايزانثميك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة ومجموعة كربوكسيل إستيرية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقة ثلاثية و لإحتواء حمض البيرثريك (Pyrethric) و بيرثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinrolone) على مجموعة فينيل (Vinyl group : C=C) وأربع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية ( Positional isomers ) مضاهي :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلى موضع الإستبدال الكيري على مجموعة الفينيل :



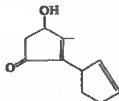


ويعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية  
تم تخليق بيريثرويدات في مجموعتين وهما :

أ-البيرثرين ( Allethrin ) :

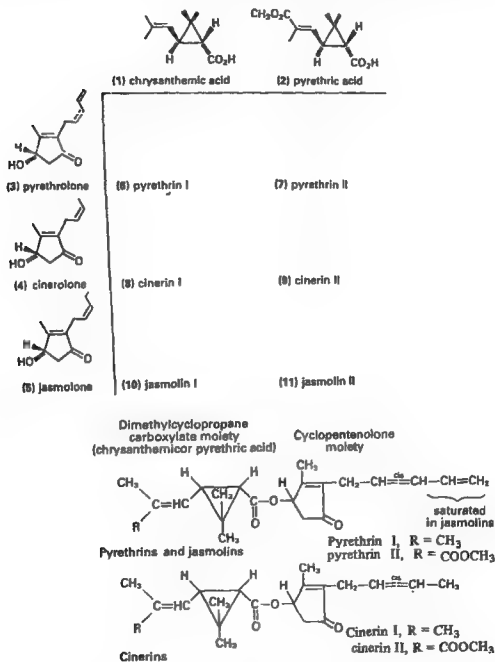
ب-سيكلثرين ( Cyclethrine ) :

وهي إستر حمض الكرايزانثيميك + كحول البنثيل الـيثرولون



Alcohol of cyclethrin

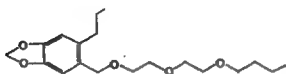
و الشكل التالي رقم (١٨-٤) التركيبات و التكوينات المطلقة للأحماض و الكحولات كمكونات أساسية ( constituent ) لها:



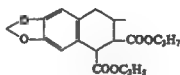
شكل رقم (١٨-٤) : تركيب الإسترات الطبيعية الناتجة من الحمضين

وتضاف المنشطات ( Synergists ) الثابتة لمركبات البيرثرين ( Pyrethrin ) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضهما فإن سميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتها معا أى أن سمية المخلوط > سمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافة ويعبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط (Potentiation: Synergism) :

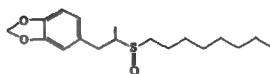
مثل :



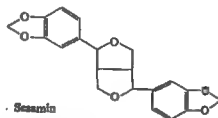
Piperonyl butoxide



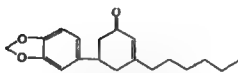
n-Propyl isom



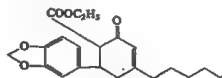
Sulfoxide



Sesamin



Piperonyl cyclonene  
(major compound)



Piperonyl cyclonene  
(minor component)

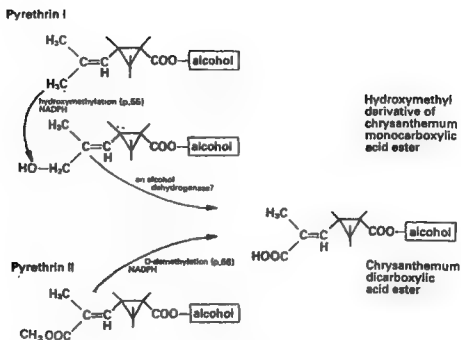
وتعمل البيروثيرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات واللافقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و ذوات السدم الحار (Homoiotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فنوات الدم البارد (Poikilotherms) كالحشرات الأكثر استجابة زحاسمية لها .

وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهي أعراض نموذجية للسم العصبي .

وتظهر الأعراض الحادة كصدمة عصبية :صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحي لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية في الليبيد وإنتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميلىنى فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتينى نووى ثم تظهر فجوات بالميتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأكسجين ( Anoxia ) مع بداية الشلل فيظهر موت موضعي : تتركز بالحبيل العصبي والمخ والعضلات ويشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتزدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبي فتزيد مستوى توصيل الصوديوم والبوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبى نشط (Neuro active toxine) فتتبع الأعصاب بحدوث الشلل .

أما التأثير المعدى للضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعي فتسبب شلل جزئى وسبب ضعفها يرجع لفقدائها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات أكسده حيوية شكل رقم (١٨-٥) لذا تضاف اليها المواد المانعة للأكسد ( Antioxidant ) كالهيدروكينون و البيروجوالول و حمض التانيك و البيروكاثيكول فتعطى مركبات أكثر ثباتا واشد سمية ولكنها



شكل رقم (١٨-٥) : التمثيل التأكسدي المحتمل لجزيئ حمض بيريثرين ١ و بيريثرين ٢

أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التنافس والتخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم ( consistent ) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

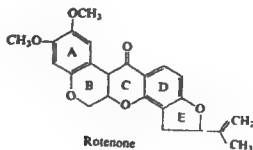
و الجدول التالي رقم (١٨-٢) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخالطة

جدول رقم (١٨-٢): مقارنة لبعض صفات البيروثرويدات الطبيعية والمخلقة

السمية النسبية للذباب المنزلي	الجرعة القاتلة للتصنف للفئران (ملج / كج)	المبيد والنوع للصدمة	المركب
٧	متوسط	جيد	(Pyrethrin) بيرثرين
٦	متوسط	جيد	(Bio pyrethrin) بيوايسرين
٣	متوسط	مقبول	(Allethrin) أليسرين
٤٢	عالي	لغير	(Resmethrin) ريسميثرين
١٠٠	عالي جدا	مقبول	(Bio resmethrin) بيورسميثرين
٢	عالي جدا	جيد	(Tetramethrin) تتراميثرين
٦٠	متوسط	لغير	(Permethrin) بيرميثرين
١٩٠٠	منخفض جدا	لغير	(Decamethrin) ديكاميثرين
٣٨	منخفض	مقبول	(Fenvalerate) فنفاليرات

### ١-٣- الروتينويدات (Rotenoids):

تشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدرر (Derris) التابع للعائلة البقولية (Leguminosae) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠% بالجنور.





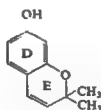
و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد في أصناف مماثلة في أمريكا الجنوبية ( *Lonchocarpus* ) و شرق أفريقيا ( *Tephrosia* ) و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشرة مشتق آخر مثل المكون الرئيسي التوكسيكارول و يوجد بنسبة تصل إلى ٦٠ % و كذلك الديجيولين و لها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلى ١٥ % وله سمية و نشاط إيجابي ضعيف .



Deguelin



7,8-Dehydrorotenone



Toxicarol



Sumatrol

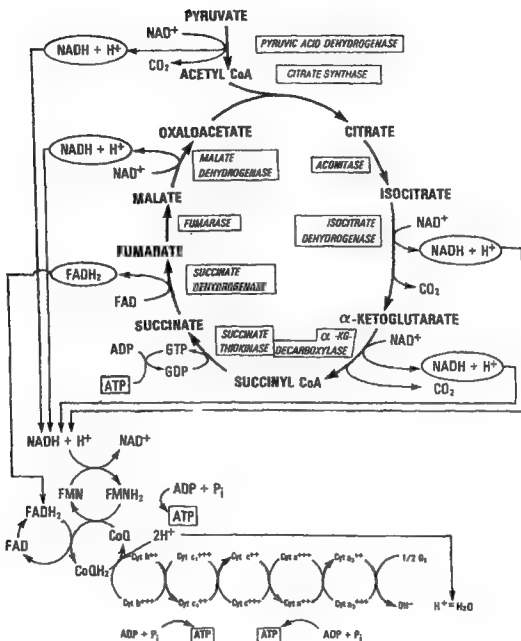
و يؤثر على تنشيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريا ( mitochondria) وتنشيط أكسدة الجلوتامات وتنشيط التوصيل الكهربى بالأعصاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة فى صورة إثارة (Excitation) ثم هبوط تام لنقص ضربات القلب فمكون فإرتخاء لنقص الأكسجين والسكر بالدم ( Hypoglycemia) نتيجة تنشيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وقشل فى التنفس والموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى مع اختناق و موت موضعي ( تنكروز) بالمنطقة الوسطى للقصص مع تليف كبيات الكلى وقتواتها وزيادة الدهون بالقناة الهضمية مكان إمتصاص جزيئات الروتينويد .

و الأعراض السابقة تكون نتيجة :

أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) والمرتبطة بعملية الأكسدة والاختزال و التى تكون نتيجتها ففسفرة جزيئات الأدينوسين داي فوسفات (ADP) وتحولها إلى أدينوسين تراى فوسفات وكسر هذه السلسلة .

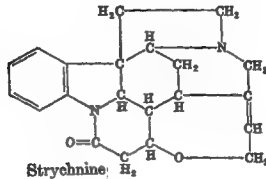




شكل رقم (١٨-٦): مكان إعاقلة الروتينويدات للفسفرة التأكسدية

#### ١-٤- الإستركنين ( Strychnine ) :

يوجد الكالويد الإستركنين في بذور نبات ( *Strychnos nuxvomica* ) وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين الكالويد شديد السمية ( Violent poison ) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران و عن طريق الفم ( LD<sub>50</sub> ) ٦ مللج / كج من وزن الجسم



#### ٢- السموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungal Toxins)

حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات ( بروتينات ) سامة مثل :

١-٢- بكتريا كلورستريدم ( *Clostridium perfringes* ) :

ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدي بدوره إلى

موت موضعي (تتكزز) .

٢-٢- بكتريا كلورستريدم ( *Clostridium Tetani* ) :

وتفرز توكسين بروتيني وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون

المسمى باسم تيتانوس ( Tetanos pasmen ) و الذي

يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع

( gangliosides ) في ساق المخ أو الحبل الشوكي فيسد

مدخل تثبيط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة  
الشوكية .

٢-٣- بكتريا كلورستريدم (Clostridium batulinum) :  
وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل  
شبكى ( Pre synaptic ) للخلية الكولينية فتثبط إفراد  
الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .  
وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى

• حرج

٢-٤- فطر ( Ergot fungus ) :  
و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داي إيثيل أميد  
( Lysergic acid : LSD )

٢-٥- فطر عيش الغراب (Amanita) :  
وينتج سلسلة من الببتيدات الحلقية ( Cycloocta peptides )  
وتسمى بأسم ( Amanitines ) ولها تأثير سام متأخر  
عصبى على المخ الشوكي ( Cerebrospinal ) وربما تعزى  
لفعلها المتخصص على تثبيط إنزيم ( RNA Polymerase )  
فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى - ( Immuno globulin )  
G) كمضاد للتسمم ( Anti toxine ) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربما  
تتبقى بعض المتبقيات تؤدي لتخريب في المخ خاصة توكسين البوتيولينيسم  
( Botulinum ) والتي تنفذ من العائق الدورى المخى (Blood Barrier Brain:BBB) .

### ٣- السوموم الطبيعية الحيوانية (Natural Animal poisons):

وهذه النواتج الحيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعي (Snake Venoms) أو الزواحف (Reptiles) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبي سام (Neuro toxins) كما بأنواع سمك globe و Puffer و التي يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القذف به فى عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعي (Tetrado toxin) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية . أيضا توكسين (Nereis toxin) وهى مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات النيجوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة (Potent neurotoxin) و التي تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها (*Phyllobates aurataneia*) والمسمى بسم مقنعة السهام (Colombian arrow) وهو سم إسترويدي قاعدى وكلها لهل تأثيرات عصبية .

## الباب التاسع عشر

### التسمم الوظيفي





## التسمم الوظيفي ( Functional toxicity ) :

ينشأ التلف ( Damage ) و الذي يحدث في أحاسيس البصر والسمع و اللمس نتيجة اختفاء مادة الميلين ( Demyelination ) من محاور الخلايا العصبية أو لحدوث التهاب للنهايات العصبية الطرفية أو لضمور الأعصاب بالطبقات القشرية بمناطق استقبال الإحساس كالعمى الناتج عن تلف القشرة رغم سلامة باقي مسار الإحساس .

فالتسمم بالرصاص أو بإحدى مركبات الزئبق العضوية خاصة للأطفال يؤدي لتلف واضح بالسمع والبصر ويصاحبها رعشة وزيادة في الحساسية في حاسة اللمس .

كما أن حدوث اضطراب في عملية التعليم والذاكرة يكون نتيجة تلف القشرة المخية ( Cerebral cortex ) و الهيبوكامبيس ( Hippocampus : H<sub>2</sub> ) و الاجسام الثديية ( Mammillary bodies ) و التي وظيفتها تكوين الرموز .

كما أن حدوث اضطراب في الشهوة والتئاسل والتنفس يكون نتيجة تلف النخاع ( Medulla ) و الهيبوكامبيس و التي وظيفتها التوافق الحركى و الحسى ( Sensory & motor integration )

أيضا حدوث اضطراب فى الحركة والنشاط وعدم توافقهما يكون نتيجة تلف بالجهاز الهرمونى الحركى والعقد القاعدية بالمخ و التي وظيفتها الحركات اللاإدارية والإدارية

أما حدوث عدم الثبات العاطفى ( Emotional instability ) والاحترافات الجنسية يكون نتيجة تلف الفص الليمباوى ( Limbic lobe ) ووظيفة التطرف العاطفى .

## التكامل الحسى والحركى ( Sensory & motor integration ):

أظهرت الدراسات التوكسيكولوجية وجود ارتباط بين زمن الفعل و البطئ فيه مع حجم إصابة المخ بل والضمور القشرى ( Cortex atrophy ) العام والمقاس بتضخم البطينات المخية المرتبطة بتدهور الأداء الحسى البصرى و الحركى .

فلو حظ أن أملاح الرصاص غير العضوية وكذلك أملاح الفوسفور العضوية كالتراي أورثو فوسفات ( Tri ortho Phosphate ) والمسببة لاضطراب حسي و حركي حيث أن التلف الحسي وحده يمكن وأن يؤثر على الوظيفة الحركية .

وتستخدم الطرق الفعالة لمعرفة مدى التلف بالإحساس البصري والسمعي كأساليب أداء سهلة للتكيف تتطلب التمييز بشدة بين الضوء والنفخة كذلك تستخدم اختبارات الوظائف الحركية لتقييم الجهاز الحركي حيث أن قياس الوظائف الحسية يعتمد على الحركة كذلك تستخدم طرق اختبار الإثارة والإحساس عن طريق رد الفعل وما يتبعه من ردود فعل حسية وحركية .

وتتقد الوظيفة الحركية يفقد المليون أو نتيجة تلف الخلايا العصبية أو كلاهما و ذلك نتيجة الاختلال أو نتيجة فقد الوظيفة الحركية بالإضافة لوجود مواد تسبب اختلال عصبي مزدوج حسي و حركي . فتؤدي مادة أسو نيكوتين هيدرايد إلى فقد المليون من الألياف العصبية الحركية ثم ضعف أو شلل بالعضلات في حالة تلف ذيل الخلية العصبية أو التهاب أعصاب العضلات الإرادية وتنشأ عدم استقامة الخطوة ( Ataxia ) من ضعف العضلات أما عدم توازن الحركة و المشي فينشأ من تلف التوافق الحركي البصري دون إصابة أطراف الأعصاب .

وتعتمد طرق الاختبارات الوظيفية للأداء الوظيفي العضلي العصبي على الطرق الفسيولوجية لتسجيل سرعة التوصيل و طاقة جهد الأعصاب الطرفية ، حيث ثبت عدم دقة الاختبارات بسرعة التوصيل للكشف عن تلف الأعصاب الطرفية فليست كل ذيول خلايا الأعصاب تتلف في نفس الوقت بالتعرض لجزيئات سموم معينة و بالتالي فالسليم منها يعمل توصيل الحركة عاديا في حين تكون هنا طاقة الجهد الكامنة المركبة ( مجموع المنحنيات الناشئة عن طاقة الجهد الكامنة للألياف الموصلة أكثر حساسية ) .

#### الوظائف المدموجة ( Integrative Functional ) :

يعد التعليم باستخدام الإحساس بالتكيف صفة مشتركة لوظائف الجهاز العصبي المركزي واختبارها يعكس التلف خاصة عندما تتهاور مقدرة الجهاز العصبي على التكيف .

#### ١- تكوين الرموز ( Symbol Formation ) :

تعد طرق قياس الذاكرة والتعليم في حدود الحص بتكامل المعلومات عن طريق الرموز طرق قيمة لتقدير التأثيرات السامة للمركبات ، فعندما تكون الذاكرة أو التعليم أو الاثنين معا يكون التلف الوظيفي هنا ضجر وارتباك أو تشويش ( Confusional state ) حيث تستخدم طريقة ( Maz ) للكشف عن إعاقة الذاكرة والمقدرة على التعليم لوجود علاقة بين حجم الإصابة ومدى العيب الحادث بالسلوك وهي نظام من الطرق المركبة والمقاطعة لقياس الذكاء والتحقق من مدى التعليم والإخفاق بها يكون بسبب تلف عضوي بالمدخ لتعرضه للمسموم.

أما إصابة الذاكرة فتكون الإصابة مزدوجة بناحيتي المدخ و الهيبوكامبيس الخاص بالقدرة العادية على وجود ذاكرة سريعة مع نسيان متدرج يدل على تغير في الهيبوكامبيس فالمسار التكاملي للذاكرة يتضمن الهيبوكامبيس و الفورنيكس و الهيبوثالامس والجسم الندي والوصللة الندية التالاسية والضمور القشري .

#### ٢- الأداء الحسي الحركي ( Sensory motor Integration ) :

حيث توجد علاقة بينهما وبين التلف المدخ فأول أكسيد الكربون يسبب تلف وظيفي في المدخ . و يفيد في ذلك قياس زمن رد الفعل ( إختبار تجنب مكوك الصندوق ) و قياس الأداء ( علي قضيب دوار أو بذل قوة ثابتة على رافعة ) .

فعند التعرض للزئبق بصورة مزمنة يحدث إختلال في تنظيم الغذاء و الطاقة وهي دلالة مبكرة للتأثير الأولي على أي من الأعضاء الكبرى سيتأثر بالجهاز العصبي .

#### ٣- الإستجابة العاطفية ( Emotional response ) :

الإثارة و التشنجات الناشئة عن تأثر الجهاز اللمباوي ( الهيبوكامبيس ) و المتحكم في السلوك العاطفي خاصة مع التعرض للمزمن للزئبق و التي تكون

في صورة هياج (erethism) و خوف و قلق و رعشة و سيولة اللعاب أو عند التعرض الحاد إلي أول أكسيد الكربون و الذي يؤدي إلي فقد الذاكرة و اكتئاب و عدم ثبات عاطفي ( Emotional instability ) خاصة في فترة ما بعد الأوكسيا ، أيضا أدي تعرض الفئران الغير كاملة النمو إلي الرصاص إلي تغير سلوكها وعدوانيتها .

## المصطلحات



## (A)

abasia	عدم القدرة على المشي	aggragation	التجمع
abdomen	بطن - جوف	agony	الم مبرح ( حد )
ablactation	الفطام	A/G ratio albumin / globulin ratio	نسبة الألبومين للجلوبولين
abnormal living embryo	الجنين الحي المشوه	agricultural chemicals	الكيمويات الزراعية
abscess	خراج	air pollution	تلوث الهواء
absorption	الامتصاص	alimentary canal	القناة الغذائية
acaricidal action	الفعل الالهي ضد الإكروسك	alkaline phosphatase	فوسفاتيز القوي
acaricide	مبيد إكروس	allergic inflammation	تألمج الحساسية
acceleration of maturation	تسريع النضج	allergic reaction test	اختبار تفاعل الحساسية
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومي المسموح بتأكله	allergic test	اختبار الحساسية
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومي المسموح للأشمان بتأكله	analogue	مماثل
accidental residue	المتبقيات العرضية	anasarca	تساقط عام
acetamide	الأسيتاميد	anatoxin	غير سام
acidophile	محب للحموضة	anemia	فقر الدم
acidosis	الحامض ( الحموضة )	anesthesia	فقدان الحس - تخدير
acting site	موضع التأثير	anesthetize	بخدر
actinomyces	الأكتينوميكوس	anorexia	فقد الشهية
activated carbon	الكربون المنشط	antagonism	التضاد
activation	تنشيط	anthrax	مرض الجذرة العنيفة
active ingredient ( a.i. )	مادة فعالة	antibiotic	مضاد حيوي
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم	antibody	الجسم المضاد
acute intoxication	التسمم الحاد	antidote	أنتدوت
acute necrosis	النخر الموضعي الحاد	antigen	مواد المضاد
acute poisoning	التسمم الحاد	antitoxin	مضاد للسم
		anus	الشرج
		applicable concentration	التركيز المستعمل
		application dosage	الجرعة المستخدمة

acute toxicity	المسبة الحادة	aromatic ring	حلقة عطرية
adaptability	التكيف	arteriosclerosis	تصلب الشرايين
additive	إضافي	artery	شريان
adenoma	ورم غدي	asthma	داء الربو
adenitis	التهاب الغدة اللعابية	ataxia	الوهج - قنطرج
adipose tissue	نسيج دهني	atony	وهن - ضعف
adipositas cordis	التهاب للنسيج الدهني	atrophy	الضمور
adrenal cortex	قشرة الكلية	atropine	الأتروبين ( مضاد للتشنج )
adrenal gland	غدة فوق الكلية	autointoxication	تسمم ذاتي
adult	بالغ	autonomic nervous system function	الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبي
aerobic	هوائي	autopsy	تشريح الجثة
agglomerate	الكُتَل		

( B )

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها	biotic potential	الاقترار الحيوي
behavior pattern	نمط السلوك	birth rate	معدل الولادة
bile	المصفراء	bladder	المثانة
bilirubin	النيابرومين	bleeding	الانزاع - النزف
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوي	boold urea nitrogen (BUN)	نيتروجين يوريا الدم
bioassay	الفحص الحيوي الكيميائي	blotch	
biochemical examination	الابحار الحيوي	body weight increase	زيادة وزن الجسم
biodegradation	التفشل الحيوي	bone marrow	نخاع العظم
biological activity	النشاط الحيوي	bradycardia	بطء القلب
biological assay method	طريقة التقييم الحيوي	brain	الدماغ
		brain stem	ساق الدماغ
biological breakdown	التفكك الحيوي	breakdown	التحطم
biological concentration	التركيز الحيوي	bronchitis	الالتهاب الشعبوي
biological magnification	التضخم الحيوي	bronchus	شعبة القصبة الهوائية
biosynthesis	التخليق الحيوي	bulba	بثرة
biosy		by-product	المنتج الثانوي
استكمال نسوج من الجسد الحي للفحص المجهرى			



## ( C )

caecum	المصران الاغبر	ciliary body	جسم حدسي
cancer	السرطان	cirrhosis of the liver	التليف الكبدي
carbamate insecticide	مبيد كارباماتي	classification	تصنيف - تصنيف
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات	clinical symptom	الاعراض المرضية للتشخيصية
carcinogenesis	تكوين السرطان	colon	قولون
carcinogenesis	محدث السرطان (المرحلة)	coma	غيبوبة
carcinogens	مواد محدثة السرطان (ممرطة)	conditional acceptable daily intake	الحد اليومي المشروط المسموح بتناولة
carrier	مادة حاملة	congestion	احتقان
causative agent	عامل مسبب	conjugation	الاختزان
cell infiltration	تروشح خلوي (تشرح ، لنسج)	constipation	الامساك
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية	contact toxicity	السمية للاتمة
central nervous system	الجهاز العصبي المركزي	convulsive seizure	نوبة تشنجية
cerebrum ( cerebral )	المخ	convulsive seizure	نوبة تشنجية
cerebrum abscess	خراج في المخ	corrosion	تآكل
cerebellum ( cerebellar )	المخيخ	corrosive poison	سم يحدث لتآكل
chemical decomposition	التحلل الكيميائي	cortex	القشرة - للجم
chemical injury	الضرر الكيميائي	critical period	الفترة الحرجة
cholesterol	كوليستيرول	cross sensitivity	الحساسية المشتركة
cholinesterase	أزيم الكولين استيراز	curative effect	التأثير العلاجي
chronic intoxication	تسمم مزمن	cyanosis	ازرقاق البشرة
chronic poisoning	التسمم المزمن	cyst	حويصلة
chronic toxicity	السمية المزمنة		
cilia	أهداب		

## ( D )

dead embryo	الجنين الميت	diffusion	الانتشار
decarboxylation	تفكك مجموعة الكربوكسيل	diffusion coefficient	معامل الانتشار
decomposition	التحلل	digestive canal	القناة الهضمية
decomposition product	ناتج التحلل	digestive system	الجهاز الهضمي
defecation	تسقية	diluent	مادة حاملة
degeneration	تحلل - تفسد	dilution	تخفيف

degradation	ليولر	dilution ratio	معدل التخفيف
degradation product	نتج الاتيهلر	dissociation factor	عامل التفكك
degradative pathway	مسار الاتيهلر	distribution	توزيع
delayed action	الفعل المتأخر	disturbances of function	اضطرابات وظيفية
deposit	الرصيد - السادة المتخلفة	dizziness	دوار - دوخة
deposit distribution	توزيع الرصيد	donator	ملاج
deposit efficiency	كفاءة الامتقرار للرصيد	dosage	تجريع
deposition	الامتقرار	dosage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
deposit ratio	معدل الترسيب	dosage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
depression	خبط - هبوط	dose	الجرعة
derivative	مشتق - ملة ثانوية	driveling	سيولة للألعاب
desorption	الاتفاد	duodenum	الأمي الاثني عشر
detoxication	فقد السمية	duca mater	الأم الجارية
detoxication method	طريقة ازالة السمية	duration of exposure	دوام مدة التعرض
detoxication therapy	علاج ازالة السمية	dyspepsia	سوء الهضم
diabetes mellitus	داء البول السكري	dysphagia	عسر البلع
diagnosis	التشخيص	dyspnea	عسر التنفس
diarrhea	الاسهال		
diencephalon	الدماغ المتوسط		

( E )

ecosystem	النظام البيئي	epithelium	البرسج المبطن ( الخلائي )
edema	الاستسقاء	epoxidation	توكس الاكسدة
electric charge	شحنة كهربية	erosion	تآكل
electro-encephalogram(EEG)	صورة كهربية للدماغ	erythrocyte	لكرية الحمراء
electron transport system	نظم نقل الإلكترونات	esophagus	المريء
electrophoresis	الهجرة الكهربائية	esterase	استريز ( أنزيمات تحلل الاسترات )
elimination	إزالة	estimated dose	الجرعة المستتجة
elution	إزالة - تحريك	exciting cause	سبب الوباء
endbrain	الدماغ الاتهلي	exociera	مبرزات الجسم ( الحرق - البول )
endocrine gland	الغدة الصماء	exotoxin	سم خارجي
		external residue	المخلفات الخارجة

endotoxin	سم دلتى المنشأ	external symptom	الاعراض الخارجة
environmental poisoning	التسمم البيئى	extraction	الاستخلاص
environmental contamination ( Pollution )	التلوث البيئى	extremely poisonous substance	مادة فى غلبة السمية
enzyme system	النظام الانزيمى	extremity	أقصى درجات الحالة
eosinocyte	خلايا غلبة الصبغ باليوسين	extrinsic factor	علل خارجية - علة عرضية

( F )

fatal dose	جرعة مميتة	final body weight	وزن الجسم النهائى
fatty degeneration	تحلل الدهون	foamy	رغوى
fatty liver	كبد دهنى ( المتكبد )	food chain	سلسلة
fauna	مجموعة الكائنات الحية	food consumption	المستهلكة الغذائية
female	أنثى	food intake	الغذاء المتناول
fibrinous	ليفى	forced ingestion	عصم اضطرارى
fibroma	الورم الليفى	fraction	كسيرة - جزء
fibrosis	التليف	fungicidal action	لفعل ضد الفطريات

( G )

gall	صفراء	gultamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيروفيك ترانس آميناز
gall bladder	المحوصلة الصفراوية	glycogen	جليكوجين
gastric irrigation	الغسل المعدى	granulocyte	خلية حبيبية
gastric lavage	غسل معدى	granuloma	الورم الحبيبي
gastritis	التهاب المعدة	gray matter	المادة الرمادية
gastrointestinal	معد معوى	gross examination	فحص شامل
general action	لفعل عام	guinea - pig	خنزير غينيا
gultamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك اوكسالو اسيك ترانس آميناز		

( H )

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophilic-lipophil balance	التوازن المائى الدلى
half-life interval	نصف فترة الحياة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamster	الهمستر ( حيوان من القوارض )	hydrophobic property	صفات حب الدهون
headache	الصداع		

heart	قلب	hydroxylation	لهيدروكسلة
hematocrit (HCT)	راسب دموى ( هيماتوكريت ) ( محتويات خلوية فى الدم )	hydroxy group	مجموعة الهيدروكسيل
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperemia	احقان
hemoglobin	هيموجلوبين - غضلب الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemolysis	احلال الدم - زوال الغضلب	hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستساح
hemorrhage	نزف دموى	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertention	فرط التوتر
hepatitis	التهاب كبدى	hypertrophy	فرط - تضخم
hormone	هورمون	hypoergy	ضعف التحارب
hydrolysate	منحل بالماء (هيدرولايزات )	hypofunction	ضعف النشاط
hydrolysis	التحلل المائى	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
		hypotension	انخفاض ضغط الدم

( I )

icterus	يرقان - صفار	internal residue	بقايا داخلية
identification	تعريف	intestinal flora	كائنات المعى القبلية
ileum	القولون	intestine	معى
immunity	مناعة	intoxication	تسمم - زيادة السمية
inactivation	تعطيل النشاط	intrinsic factor	عامل داخلى
incidence	حدوث - ورود	inversion	تقلاب
inert	خامل	invertebrate	لا ظفرى
infiltrate	يرشح - رشحة	in vitro	خارج الانسجة الحية ( فى الالبيب )
ingestion	ابتلاع	in nitro metabolic activation assay	تقدير التثفلل التمثلى خارج الجسم
inhibition	تثبيط	in vivo	فى الجسم الحى
injection	حقن	ionophores	مشتقبات ايونى
innocuous	عديم الاذى	irritable	قابل للتنبه ( للثارة )
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى	isolation	عزل
in situ	فى موضعة	isomer	متشابه
insulin	الانسولين	isozyme	شبيه الانزيم
intermediate metabolite	ناتج تمثيل وميوط		

( J )

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك
----------	-------	--------------	---------------

( K )

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلى
kidney	كلية		

## ( L )

laboratory test	اختبار معمل	lethal synthesis	تخليق مميت
lacrimation	ندع	leucocyte	الكرية البيضاء
large intestine	الأمع الغليظ	leukemia	لوكيميا - ابيضاض الدم
larynx	الحنجرة	leukopenia	نقص تركيز الدم البيضاء
latent poisoning	تسمم متأخر	life cycle	دورة الحياة
LDH=latic dehydrogenase	لاكتيك ديهيدروجينيز	life-span toxicity study	دراسة السمية مدى الحياة
leakage	التسرب	lipid tissue	نسيج دهني
lesion	ضرر	lipophilic property	صفات الحب للدهون
lethal concentration	تركيز قاتل	liver	الكبد
lethal dosage	جرعة قاتلة	liver cirrhosis	تليف الكبد
lethal dose 50 (LD 50)	الجرعة التصفية القاتلة (ج. ق.)	local action	تأثير موضعي
		long-term toxicity test	سمية طويلة الامد
		lumbar	طني

## ( M )

main cause	السبب الرئيسي	methylation	المعالجة بالميثيل - ميثيلة
main effect	التأثير الرئيسي	micelle	تجمعت جزيئية ( الميسل )
male	ذكر	microsome	ميكروسوم
malformation	تشوه	midbrain	الدماغ المتوسط
malignancy	ورم خبيث	mild case	حالة معتدلة ( غير حادة )
mammal	ثديي	minimum detectable amount	أقل كمية يمكن تقديرها
maximal dose	الجرعة القصوى	minimum inhibitory concentration (MIC)	أقل تركيز يحدث تثبيط
maximum allowable concentration (MAC)	أقصى تركيز مسموح به	minimum toxic level	أقل مستوى سام
maximum no-effect level (MNL)	أقصى مستوى عدم الأثر	miosis	انقسام منصف
maximum safety level	أقصى حد أمان	mitochondria	ميتوكوندريا ( الحبيبات الخيطية )
maximum tolerated dose	أقصى جرعة يمكن تحملها	mixture	مخلوط
mediastinum	المنصف	mode of action	طريقة أو كيفية الفعل
medulla	الدماغ ( لب )	moderate case	حالة متوسطة
medulla oblongata	الدماغ المستطيل	molecular weight	الوزن الجزيئي
medulla spinalis	الدماغ الشوكي	monkey	قرد
medura	الدماغ	mortality	موت
medura oblongata	الدماغ المستطيل	motility	حركة
membrane damage	تطعيم الغشاء	motoric paralysis	شلل حركي
mesestry	المسليقة	mouse	فأر
		mucosa	الغشاء المخاطي

mesoderm	الطبقة المتوسطة	mucous membrane	الغشاء المخاطي
mesentery	المساويقا	mutagenesis	التبدل الخلقى - تكوين الطفرات
metabolic product	ناتج أيضي (نتج تفاعل)	mutagenic	مسبب لتحويل الخلقى - طفرى
metabolism	التفاعل (الايض)	mutation frequency	معدلات التحويل
metabolite	ناتج تفاعل	mycoplasma	ميكوبلازما
metaplasia	التبدل الكامل (التعصب)		

(N)

nausea	غثان - دوار	neulocyte	خلة متعادلة
nerosis	موت موضعي - التقرح	no effect level	المعنى عدم الأثر
necropsy = autopsy	تشريح الجثة بعد الوفاة	noxious gass	غاز ضار بالصحة
necropsy finding	نتيجة تشريح الجثة	nucleophilic reaction	تفاعل محب للوالة
neoplasm	ورم	nuisance threshold	حد الأزعاج
nervous system	الجهاز العصبي	numb lips	فقد الحس

(O)

oral administration	المحقنة عن طريق الفم	ostium	الفجوة
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التعاطي)	outbreak	التفجر (أسفة شديدة)
organ affinity	التوافق العضوي	oxidation	الأكسدة
ostiole	فتحة - ثغرة	oxidant	مادة مؤكسدة
		ozonosphere	الطبقة الأوزونية

(P)

palpitation	خفقان القلب بسرعة	pylorus	فتحة البواب
pancreas	بنكرياس	phenosulfonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونفثالين
pancreatitis	التهاب البنكرياس	photolysis	تحلل بالضوء
paralysis	شلل	photoreduction	لختزال ضوئي
[parasecretion	فرط الإفراز	photosynthesis	تخليق أو بناء ضوئي
parasympathetic nervous system	الجهاز العصبي الباراسمبتوي	physiological active substance	مادة نشطة
parasympathetic nervous system	الجهاز العصبي الباراسمبتوي	pia mater	الأر الحنون
parenchyma	النسيج المشوي	pinocytosis	التقام
parent compound	مركب أبوي	pituitary	للغدة
paresthesia	تشويش الحس	plasma	البلازما

pathological finding	الطواهر المرضية	poison	سم
pathological physiology	فسيولوجيا الأمراض	poisoning from agricultural chemicals	التسمم من الكيمياء الزراعية
penetration	نفاذية		التسمم من الكيمياء الزراعية
periodicity	دورية	poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
period of half decay	نصف فترة التضايف	poisonous substance	مادة مسممة
peripheral nervous system	الجهاز العصبي الطرفي	pollution	تلوث
		portal vein	وريد بوابي
peritoneal cavity	التجويف البطني	potentiated toxicity	سمية كلغة
peritoneum	البيريتون	pregnancy rate	معدل الحمل - (الحمل)
peritonitis	التهاب البيريتون	pregnancy term	نوع الحمل
permissible level	الحد المسموح به	pregnant	حامل - حبل
pesticide pollution	التلوث بالمبيدات	premature born	دفع غير كامله
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات	prenatal method	طريقة قبل الولادة
pesticide residue	مخلفات المبيدات	preventive effect	تأثير وقائي
phagocytosis	ابتلاع - بلعة	primary shock	صدمة أولية
pharmacological action	التأثير الدوائي	primer effect	تأثير أولي
pharynx	البلعوم	probable safe intake for man (PSI)	حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع العلم
phenobarbital	الفينوباربيتال		حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع العلم
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونفالن	proctitis	التهاب المستقيم
prolonged action	التأثير طويل الأثر	proliferation	تضاعف (تكاثر) - تزايد
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمي	prostate	غدة البروستاتا
		parity	لقوة

## (Q)

quadrinial	رباعي الأضلاع	quick action	التأثير السريع
------------	---------------	--------------	----------------

## (R)

rabbit	أرنب	rapid action	التأثير السريع
recommended concentration	التركيز الموصى به	recovery	استرجاع
rectum	المستقيم	red blood cell(RBC)	كرية دموية حمراء
redness	احمرار	repeat application	مفعلة متكررة
remedy	علاج أو (نواء)	residual effectiveness	التأثير الباقية المخلفات
reproducibility	تكرار حدوث	residue	مخلفات
	الطواهر تحت نفس الظروف	reflex	فعل انعكاسي
residual toxicity	سمية المخلفات	reversible	معاكس (مقلوب)
RL50 = median residue-life	نصف فترة البقاء	rhesus monkey	أرند هندي صغير الذيل

## (S)

safety evaluation	تقييم الأمان	safety factor	عامل الأمان
safety margin	حد الأمان	salivary gland	الغدة اللعابية
salivation	الريقلة (اللعاب)	sclerosis	تصلب الأوعية
scoliosis	الجنف (الزور)	screening	فحص جماعي (للتغيرات للتمييز)
secretion	إفراز	selective absorption	الامتصاص الانتقائي
secure toxic level	حد السمية الآمن	selective toxicity	سمية انتقائية (مختصمة)
sensitivity	حساسيه	sensitization	استحداث
serous	سلسلي للرقام	serum	مصل
shape	شكل	side-effect	تأثير جانبي
short-term toxicity test	اختبار السمية على المدى القصير	single active ingredient	مادة فعلة مفردة
significant difference	لختلاف معنوي	site of action	مكان التأثير
sinuses	جيوب	skeletal muscle	عضله هيكلي
size	حجم	skin irritation	تهيج الجلد
skin	الجلد	small intestine	الأمع الأوسط
slow action	فعل بطيء	solubility	الذوبان
smooth muscle	عضله ناصب (ملساء)	solution	محلول
solubilization	الذوبانية	somatic nervous system	الجهاز العصبي البدني
solvent	مذيب	specific activity	النشاط المتخصص
species difference	لختلاف الأنواع	specified poisonous substance	مادة ذات سمية متفحصه
species antagonist	منفذ متخصص	spleen	طحال
sphincter	العضلة المصرة	spontaneous revertant	ارتداد لحظي
spinal cord	الحبل الشوكي	standard substance	مادة قياسية
splenitis	التهاب الطحال	stasis	الركود الدموي أو المعوي
sputum	بصاق	stimulation	تنبيه (تحفيز)
stability	ثبات	stomach poison	سم معوي
starvation	تجويع (الجوع)	stripping=extracting operation	عملية الاستخلاص
steric hindrance	اعاقه تكتيرية (فراغية)	structure-selective toxicity	السمية الاختيارية وعلاقتها بتركيب الكيمياء
stomach	معدة	sub-chronic toxicity	سمية تحت مزمنة
strain	مسلله	substrate	مادة تقابل
stroma	المندى (تسويج ضام)	surface tension	الجنذب السطحي
sub-acute toxicity	سمية تحت حادة	surviving animal	حيوان حي
subcutaneous injection (s.c.)	حقن تحت الجلد	swelling	انتفاخ
surface active agent	مادة ذات نشاط سطحي	syndrome	متلازمة (ظهور)
survival time	فترة البقاء		أعراض مرتبطة في أي وقت
susceptibility	الحساسيه	synergist	مادة منشطة
synapse	اتصال	systemic insecticide	مبيد حشري جهري
synergism	تضيق		
systemic action	تأثير الجهري		
systemic effect	التأثير الجهري		



## (T)

target organ	هدف	tolerance level	مستوى التحمل
temporary acceptable	الحد اليومي الموقت	tonic and clonic convulsion	تشنجات توترية ورتجلبية
temporary action	الفعل اليومي	tonus	نوتر
teratogenic	مادة مخدنة للتشوهات الخلقية	toxicant	سم
teratogenicity	ظاهرة تشوهات الخلقية ( السمية	toxic dose	جرعة سامة
terminal body weight	وزن الجسم النهائي	toxic group	مجموعة سامة
terminal residue	كمية المخلفات النهائية	toxicity	السمية
test substance	مادة اختبار	toxicology	علم دراسة السموم
therapeutic	علاجي ( دوائي )	toxic symptom	أعراض التسمم
therapeutic effect	تأثير علاجي	toxin	سم ( توكسين )
thrombocyte	خلاية التجلط	toxoid	توكسيد ( سم قوي )
thrombosis	تجلط	transduction	الانتقال الحارص
thymus	الغدة الصعترية الصماء ( قلبية)	transformation	تحول
thyroid	درقي	transport	ينقل
thyroid gland	الغدة الدرقية	tremor	رتجاف ( ارتجاج )
time-mortality curve	منحنى العلاقة بين الموت والزمن	tumor	ورم
tolerance	تحمل		
tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات		

## (U)

ulcer	قرحة	unintentional residue	مخلفات عرضية
ulcerous perforation	قرحة ثلثة	untoward effect	تأثير مملكين
ultraviolet light	الاشعة فوق البنفسجية	urobilinogen	مكون الصفراوين
ultimate carcinogen	المسبب النهائي للسرطان		

## (V)

vacuolation	تجويف ( تكوين فجوات )	vena cava	الوريد الاجوف
vegetative nervous system	جهاز عصبي لا ارادي	vesicle	حويصلة
vein	وريد	vital reaction	تفاعل حيوي
visual cortex	قشرة بصرية	volatility	تطاير
		vomiting	تقيؤ

## (W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	انغذية للبلل
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	مادة مبللة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	خلية دموية بيضاء
		white matter	المادة البيضاء

## (Z)

zero tolerance	صفر التسامح
----------------	-------------

## المراجع



## المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم  
الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها  
دار الفجر للنشر والتوزيع  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

ديناميكية السموم والملوثات البيئية  
و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها  
دار الفجر للنشر والتوزيع  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي



## REFERENCES

- Brown, Vernon K.(1988) Acute and Sub acute Toxicology.  
Edward Arnold, London, v+125 Pages.
- Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick.(1988):Oncogenes, an  
Introduction to the Concept of Carcinogenes.  
Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Casarett and Doull's ( 1996 ): Toxicology : The Basic Science of  
Poisons,4<sup>th</sup> Edition. Pergmon Press, New  
York XIII v+1033 pages
- Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates.  
Ann Rev. Entomol, 8,39-58.
- Cohen, M.G. (Ed). (1986): Target Organ Toxicity Vol. I  
and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.
- Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical  
Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I &  
II).Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Cremlyn ,R.( 1979 ) : Pesticides ,Preparation , and Mode of  
Action . John Wiley and Sons Chichester.  
New York. Brisbane. Toronto.
- Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959) Text book of  
Toxicology. Oxford University Press, Oxford,  
302 PP.
- Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer.  
Oxford University Press, New York.

- Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.**
- Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : The Chemistry of Organophosphorus Pesticides , Reactivity , Synthesis , Mode of Action ,Toxicology Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin.**
- Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological Taylor and Francis London/Philadelphia.**
- Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.**
- Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.**
- Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.**
- Hathcock, J.N.(1982) Nutritional toxicology. Academic Press, New York.**
- Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of Toxicology.Hemisphere Publishing Cororation ,Washington,157 pp .**
- Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides. Plenum press, New York and London,365pp.**
- Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins Company, 573 pp.**



- Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2nd Ed. Raven press, New York.**
- Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London**
- Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons . Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.**
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.**
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.**
- Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.**
- Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical toxicology: a practical approach IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.**
- Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides Their Metabolism , Mode of Action and Uses in Crop Protection English Language Book Society / Macmillan**
- Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.**

- Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides.**  
Plenum Press, New York, 615 pp.
- Matteis, F. and E.A. Lock (Eds). (1987): Selectivity and molecular mechanisms of toxicology.** The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.
- Matthews, John C. (1993): Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics.** CRC Press, Boca Raton, 167 pages.
- Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition.** Academic Press, London, 289 Pages.
- Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology.**  
VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 854 pp.
- O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters.,**  
Academic Press, New York, 434 pp.
- O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism.** Academic Press, New York and London.
- O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides.** Academic Press, New York.
- Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson. (1987): Ecotoxicology.** John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.
- Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals.** Royal Society of Chemistry , London.

**Roger Eckert and David Randall (1983) : Animal  
Physiology , Mechanisms and Adaptations  
W.H.Freeman and Company ,San Francisco.**

**Shepard, H.H. (1951): the Chemistry and action of  
Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New  
York,Toronto,London.**

**Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology :  
Mechanisms and analytical methods.  
Academic Press, New York.**

**Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989  
Taylor & Francise, London/Washington.**

**Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introduction  
to Environmental Toxicology. Lewis  
Publishers, CRC Press. 328PP.**

**Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms.  
Wily. New York, 796 PP.**

**Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and  
Physiology. Plenum Press, New York.**









# هذا الكتاب

غدت مشكلة التلوث البيئي اليوم من  
أخطر المشاكل الملحة ليست فقط على مستوى  
دول العالم الثالث فحسب ولكن على مستوى العالم  
أجمع فالتلوث البيئي لا يعترف بأى حدود فأضحى  
بتغلغله خلال مكونات النظام البيئي أمراً ملحاً يتعايش  
معه الإنسان رغماً عنه حتى أصبح الإنسان لاجئاً بينته فلم  
يجابه البشر حتى الآن خطراً بهذه الضخامة والانتشار  
والتشابك الناتج عن تضافر عوامل متعددة كل منها أصبح كافى  
لوجود معضلات مستعصية الحل والتي تعنى مجتمعة أن الألام  
الإنسانية سوف تزداد لحد مخيف فى المستقبل القريب.  
والله ولى التوفيق،،،

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد

## صدر أيضاً للناشر

- \* الملوثات البيئية والسموم الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمى لها د. فتحى عفيفى
- \* ديناميكية السموم والملوثات البيئية واستجابة الجهاز التنفسى والدورى لها د. فتحى عفيفى
- \* الملوثات الكيميائية للبيئة د. جمال عويس
- \* التلوث وحماية البيئة .. قضايا البيئة من منظور د. منير حجاب

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر، النزهة الجديدة، القاهرة - تليفون ٢٩٤٤١١٩ فاكس ٢٩٤٤٠٩٤

I.S.B.N

977- 5499- 55- 0